

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006年1月26日 (26.01.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/009276 A1

- (51) 国際特許分類: C12N 15/52, C07K 14/36, C12N 1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P 17/16
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/013541
- (22) 国際出願日: 2005年7月19日 (19.07.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-211279 2004年7月20日 (20.07.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4丁目6番10号 Tokyo (JP). メルシャン株式会社 (MERCIAN CORPORATION).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 町田 和弘 (MACHIDA, Kazuhiro). 有澤 章 (ARISAWA, Akira). 竹田 晋 (TAKEDA, Susumu). 吉田 政史 (YOSHIDA, Masashi). 土田 外志夫 (TSUCHIDA, Toshio).
- (74) 代理人: 古谷 聡, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒1030007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DNA CODING FOR POLYPEPTIDE PARTICIPATING IN BIOSYNTHESIS OF PLADIENOLIDE

(54) 発明の名称: プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードするDNA

(57) Abstract: A polypeptide participating in the biosynthesis of pladienolide as a macrolide compound; a DNA coding for such a polypeptide; a variant thereof; a transformant in which part or the whole of such a DNA or variant thereof has been incorporated; and a process for producing pladienolide as a macrolide compound with the use of such a transformant. In particular, there is provided an isolated pure DNA comprising at least one region coding for a polypeptide participating in the biosynthesis of pladienolide. Further, there are provided a polypeptide coded for by this DNA and a recombinant plasmid capable of self-replication or integration replication carrying this DNA. Still further, there are provided a transformant carrying this DNA and a process for producing pladienolide, characterized in that this transformant is cultured in a culture medium and pladienolide is collected from the culture solution.

(57) 要約: 本発明は、マクロライド系化合物プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドおよびそれらのポリペプチドをコードするDNAおよびそれらの改変体、並びにそれらDNAおよびそれらの改変体の一部または全体を保持する形質転換体、およびそれらの形質転換体を用いたマクロライド系化合物プラジエノライドの製造方法を提供する。詳しくは、プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする少なくとも1個の領域を含んでなる単離された純粋なDNA、このDNAによりコードされるポリペプチド、このDNAを担持する自立複製性または組み込み複製性の組み換えプラスミド、このDNAを保持する形質転換体、並びにこの形質転換体を培地で培養し、その培養液からプラジエノライドを採取することを特徴とする、プラジエノライドの製造方法である。

## 明細書

ブラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする DNA

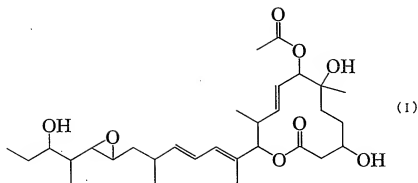
### 技術分野

本発明は、マクロライド系化合物ブラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドおよびそれらのポリペプチドをコードする DNA およびそれらの改変体に関する。さらには、それら DNA およびそれらの改変体の一部または全体を保持する形質転換体、およびそれらの形質転換体を用いたマクロライド系化合物ブラジエノライドの製造方法に関する。

### 従来技術

放線菌の生産する様々な代謝産物のなかには生理活性物質として重要な物質が見出されている。とりわけ構造上ポリケチドを母核にもつ化合物（以下、ポリケチド化合物という）が多く見出されている。例えば、抗菌性物質として知られるエリスロマイシン、ジョサマイシン、タイロシン、ミデカマイシン、マイシナマイシン、抗真菌性物質として知られるナイスタチン、アンフォテリシン、殺虫性物質として知られるミルベマイシン、エパーメクチン、免疫抑制物質として知られるタクロリムス、ラパマイシンおよび抗腫瘍性物質として知られるダウノマイシン、アドリアマイシン、アクラシノマイシンなどのように種々の生物活性を有する化合物が知られている。

そのような化合物の1つとしてブラジエノライドと命名された優れた抗腫瘍活性を示す一群のマクロライド系化合物がある。ブラジエノライドは、放線菌ストレプトマイセス・エスピー (*Streptomyces* sp.) Mer-11107 株の培養物から見出された化合物群の総称であり、下記式(I)で示される 11107B (ブラジエノライド B) をはじめとして 50 種以上の類縁体が知られている (W002/060890)。



11107B (プラジエノライドB)

一方、ポリケチド化合物の生合成機構についても多くのことが知られている。上記の多種多様なポリケチド化合物は共通な生合成機構を共有していると言われており、その機構は脂肪酸の生合成と極めて類似している。即ち、ポリケチド化合物の合成は酢酸やプロピオン酸などの低級脂肪酸が連続的に縮合し、次いで伸張したアシル基の $\beta$ 位のカルボニル基を脂肪酸合成と同様な方法で様々なケトン還元、脱水あるいはエノイル還元する工程により生合成される。これら多くのポリケチド化合物の種々の反復的な合成工程はそれぞれの反応触媒活性に必要な別々の活性部位（ドメイン）を有する高分子の多機能酵素複合体によって調節されると言われている。ポリケチド生合成の一般的な反応様式は、例えば、Ann. Rev. Gen., 24 (1990) 37-66 および Ann. Rev. Microbiol., 47 (1993) 874-912 に概説されている。

ポリケチド合成酵素をコードしている DNA 配列は一般にポリケチド骨格合成に必要なすべての活性をコードしており、縮合工程と縮合後の修飾工程を含む反復単位、即ちモジュールに構成されていることが明らかにされている。各々の触媒活性は、各縮合工程に含まれる特定のカルボン酸構成単位に対する特異性に関与するかあるいは達成される特定の縮合後の修飾機能を規定する異なる部位が関与している。例えば Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 12111-12116 にはストレプトマイセス・ベネズエラエ (*Streptomyces venezuelae*) ATCC15439 のピクロマイシン生合成に関わるポリケチド合成酵素をコードする遺伝子について記載されている。また W093/13663 にはサッカロポリスボラ・

エリスレア (*Saccharopolyspora erythraea*) のエリスロマイシンポリケチド合成酵素をコードする遺伝子の構成が記載されている。この遺伝子は6つのモジュールから構成されており、各モジュールが1つの縮合工程を行う。即ち、アシル側鎖伸長の正確な配列と伸長している鎖の修飾は各モジュールに存在する遺伝子情報によって決定される。

また、多種多様なポリケチド化合物は、ポリケチド合成酵素によりポリケチド骨格の合成が行われた後、水酸化、エポキシ化、メチル化などの修飾反応を触媒する酵素（以下、修飾酵素ということがある）により、しばしば修飾を受けて最終的な代謝産物に変換される。これらの生産に関与する遺伝子群、すなわち最終的な代謝産物を生合成するために必要な酵素のほか、生産調節に必要な調節因子などをコードする遺伝子（以下、これらの生合成に関与する遺伝子群を総称して単に「生合成遺伝子」と称することがある）は、一般に生産菌のゲノムまたはプラスミド上のDNA領域にクラスターを形成して配置されていることが明らかにされている。

ポリケチド合成酵素をコードする遺伝子の塩基配列情報が決定されれば、その情報を基にして、ドメインを改変することにより、炭素鎖の大きさ、縮合過程の $\beta$ 位炭素の官能基を変化させることが可能となってくる。例えば

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 (1993) 7119-7123 には、エリスロマイシンのポリケチド合成酵素遺伝子内の特定ドメインを選択的に不活化することにより、エリスロマイシンの新規誘導体を生じさせることができると記載されている。さらに、各モジュールのドメインを他のものと組み換えることにより、予測可能な新規の化合物を生産させることが可能となってくる。例えば

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1999) 1846-1851 には、エリスロマイシンのポリケチド合成酵素遺伝子内のドメインをいくつか組み換えることで多種の新規化合物ができることが記載されている。

また、修飾酵素をコードする遺伝子（以下、修飾酵素遺伝子ということがある）を含んだ生合成遺伝子クラスターの塩基配列が決定されれば、その情報を基にして、修飾酵素遺伝子を選択的に改変することにより、予測可能な新規の

化合物を生産させることが可能となってくる。例えば、Science 252 (1991) 114-116 には、エリスロマイシンのポリケチド合成酵素遺伝子の近傍に存在する水酸化酵素遺伝子 *eryF* を欠損させることで新たな誘導体 6-デオキシエリスオノリド B ができることが記載されている。

さらに修飾酵素遺伝子の発現を活性化することで不要な副産物を減少させ、単一の目的成分を生産させることも可能となる場合がある。遺伝子発現の活性化には一般的にはプロモーターを置換することによる転写活性化、マルチコピーベクターを用いた遺伝子コピー数の増加、変異導入による遺伝子産物機能の向上などによる方法が知られている。また調節遺伝子を同様な方法で活性化させたり、逆に不活性化させたりすることで生産性を高めることが可能となる場合がある。

さらに、これら生合成遺伝子クラスターをコードする遺伝子を取得し、適当な方法を用いて異種菌株に導入することで、異種菌株による目的ポリケチド化合物の生産ができる場合がある。この時利用する異種菌株は、微生物、特に短期間の培養が可能な大腸菌などを使うと有利である。例えば Science 291 (2001) 1790-1792 には、大腸菌にポリケチド合成酵素遺伝子を組み込むことにより、エリスロマイシン前駆体である目的の 6-デオキシエリスオノリド B を効率よく生産できることが記載されている。

#### 発明の開示

本発明の課題は、マクロライド系化合物ブラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドおよびそれらのポリペプチドをコードする DNA およびそれらの改変体を提供することである。さらには、それら DNA およびそれらの改変体の一部または全体を保持する形質転換体、およびそれらの形質転換体を用いたマクロライド系化合物ブラジエノライドの製造方法を提供することである。

本発明者らは、上記課題を解決するため、コロニーハイブリダイゼーション法に従って、一般にポリケチド合成酵素のケト合成酵素領域 (keto synthase domain) において保存されていると言われている配列に基づいて調製したプロ

ープを用い、マクロライド系化合物ブラジエノライド生産菌であるストレプトマイセス・エスピー(*Streptomyces* sp.) Mer-11107 株(以下、Mer-11107 株とすることがある)から目的の DNA の取得を試みたが、多数のコスミドが選択され目的の DNA を直ちに同定することはできなかった。

そこで、ポリケチド合成酵素遺伝子の近傍に修飾酵素遺伝子が存在する可能性が高いことに着目し、公知の放線菌から修飾酵素の 1 つである水酸化酵素(シトクロム P450 酵素)の遺伝子断片を PCR 法にて取得し、これをプローブとすることによりポリケチド合成酵素領域の配列に基づいて取得された多数のコスミドから目的の DNA を含むいくつかのコスミドを選択した。

一方、Mer-11107 株は、多種類のブラジエノライド類縁体を生産する能力を有することから多数の修飾酵素の存在が推定される。本発明者らは、選択されたコスミド中に存在する水酸化酵素が、これら多くの修飾酵素のうちの 6 位水酸化酵素であることを見出し、さらに Mer-11107 株固有の性質であるプロトプラストになりにくい、あるいは常用される薬剤マーカーに耐性を有する等の遺伝子工学を適用するためには不利になる性質を克服することにより、初めて目的の DNA を取得、同定することに成功した。

すなわち、本発明は、以下の [1] ~ [20] に関する。

- [1] ブラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする少なくとも 1 個の領域を含んでなる単離された純粋な DNA。
- [2] ブラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする全ての領域を含んでなることを特徴とする、[1]記載の DNA。
- [3] ブラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドが、ポリケチド合成酵素、6 位水酸化酵素、7 位アシル化酵素、18, 19 位エポキシ化酵素および転写調節因子から選ばれる少なくとも 1 種であることを特徴とする、[1]または [2]記載の DNA。
- [4] ストレプトマイセス(*Streptomyces*)属に属する微生物に由来することを特徴とする、[1]から [3]までのいずれかに記載の DNA。
- [5] 以下の(1)項から(5)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選

択された少なくとも 1 個の塩基配列を含んでなる、[1]記載の DNA。

(1) 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列、

- (a) 配列番号 1 の塩基 8340 から塩基 27935 までの連続した塩基配列
- (b) 配列番号 1 の塩基 28021 から塩基 49098 までの連続した塩基配列
- (c) 配列番号 1 の塩基 49134 から塩基 60269 までの連続した塩基配列
- (d) 配列番号 1 の塩基 60269 から塩基 65692 までの連続した塩基配列
- (e) 配列番号 1 の塩基 65707 から塩基 66903 までの連続した塩基配列
- (f) 配列番号 1 の塩基 68160 から塩基 66970 までの連続した塩基配列
- (g) 配列番号 1 の塩基 69568 から塩基 68270 までの連続した塩基配列
- (h) 配列番号 1 の塩基 72725 から塩基 70020 までの連続した塩基配列
- (i) 配列番号 1 の塩基 1 から塩基 74342 までの連続した塩基配列

(2) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列を含む DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする DNA が有する塩基配列

(3) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列との相同性が 70%以上である塩基配列

(4) (1)項から(3)項までのいずれかの項で定義されたいずれかの塩基配列と相補的な塩基配列

(5) 遺伝暗号の縮重のため、(1)項において定義された塩基配列を含む DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズしないが、(1)項から(3)項までのいずれかの項で定義された塩基配列と同じアミノ酸配列をコードする塩基配列

[6] 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選択された少なくとも 1 個の塩基配列を含んでなる、[1]記載の DNA。

- (a) 配列番号 1 の塩基 8340 から塩基 27935 までの連続した塩基配列
- (b) 配列番号 1 の塩基 28021 から塩基 49098 までの連続した塩基配列
- (c) 配列番号 1 の塩基 49134 から塩基 60269 までの連続した塩基配列
- (d) 配列番号 1 の塩基 60269 から塩基 65692 までの連続した塩基配列
- (e) 配列番号 1 の塩基 65707 から塩基 66903 までの連続した塩基配列
- (f) 配列番号 1 の塩基 68160 から塩基 66970 までの連続した塩基配列

(g) 配列番号 1 の塩基 69568 から塩基 68270 までの連続した塩基配列

(h) 配列番号 1 の塩基 72725 から塩基 70020 までの連続した塩基配列

(i) 配列番号 1 の塩基 1 から塩基 74342 までの連続した塩基配列

[7] [1]から[6]までのいずれかの項に記載された DNA によりコードされるポリペプチド。

[8] ポリケチド合成酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[9] 配列番号 2、3、4または5記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[8]記載のポリペプチド。

[10] 6位水酸化酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[11] 配列番号6記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[10]記載のポリペプチド。

[12] 18,19位エポキシ化酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[13] 配列番号8記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[12]記載のポリペプチド。

[14] 転写調節因子活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[15] 配列番号9記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[14]記載のポリペプチド。

[16] 7位アシル化酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[17] 配列番号7記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[16]記載のポリペプチド。

[18] [1]から[6]までのいずれかの項に記載された DNA を担持する自立複製性または組み込み複製性の組み換えプラスミド。

[19] [1]から[6]までのいずれかの項に記載された DNA を保持する形質転

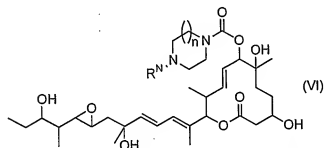


換体。

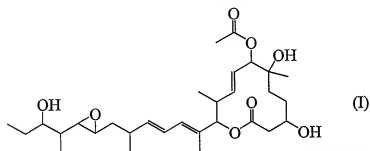
[20] [19]記載の形質転換体を培地で培養し、その培養液からプラジエノライドを採取することを特徴とする、プラジエノライドの製造方法。

[21] プラジエノライドがプラジエノライドBである、[20]記載の製造方法。

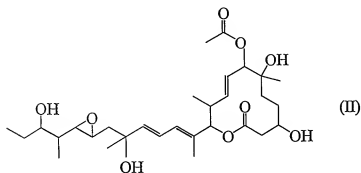
[22] 式(VI)



[式中、 $R^n$ は、低級アルキル基または環状の低級アルキル基を示し、 $n$ は、1または2を示す]で表されるプラジエノライドD誘導体を製造方法であって、  
(1) [20]または[22]に記載の製造方法によって得られる式(I)

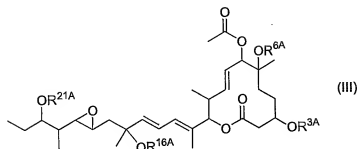


の化合物(プラジエノライドB)の16位に水酸基を導入して、  
式(II)



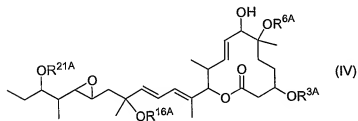
の化合物(プラジエノライドD)に変換する工程、

(2) 式 (I I) の化合物の 3、6、16 及び/または 21 位の水酸基に適宜保護基を導入して、式 (I I I)



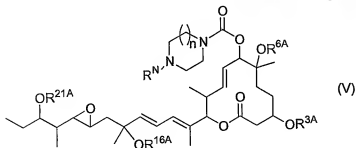
の化合物[式中、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、水素原子または水酸基の保護基を示す (ただし、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、同時に水素原子を示さない) ]に変換する工程、

(3) 式 (I I I) の化合物の 7 位のアセチル基を脱離させることにより、式 (I V)



の化合物[式中、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、前記の意味を有する]に変換する工程、

(4) 式 (I V) の化合物の 7 位に置換基を導入して、式 (V)



の化合物[式中、 $R^N$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$  および  $R^{21A}$  は、前記の意味を有する]に変換する工程

および (5) 式 (V) の化合物の保護基を脱離させる工程を含む製造方法。

## 発明の詳細な説明

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

なお、本発明書において、「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6個のアルキル基を意味し、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられ、特に、メチル基、エチル基、イソプロピル基等が好ましい。

「環状の低級アルキル基」とは、炭素数3ないし6個のアルキル基を意味し、具体的には、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル等が挙げられ、特に、シクロプロピル基、シクロブチル基等が好ましい。

「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする DNA」とは、例えば、上記(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列を有する DNA をプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法、ブラーク・ハイブリダイゼーション法あるいはサザンハイブリダイゼーション法等を用いることにより得られる DNA を意味し、具体的には、コロニーあるいはブラーク由来の DNA を固定化したフィルターを用いて、0.7~1.0M の塩化ナトリウム存在下、65℃でハイブリダイゼーションを行った後、0.1~2 倍濃度の SSC 溶液（1 倍濃度の SSC 溶液の組成は、150mM 塩化ナトリウム、15mM クエン酸ナトリウムよりなる）を用い、65℃条件下でフィルターを洗浄することにより同定できる DNA をあげることができる。

「DNA の改変体」とは、構成塩基の削除、変換、付加、挿入などにより修飾されたもの、あるいはその誘導体を意味する。

「相同性」とは、2つの配列を最適な態様で整列させた場合に、2つの配列間で共有する一致したヌクレオチドの百分率を意味する。すなわち、相同性＝ $(\text{一致した位置の数} / \text{位置の全数}) \times 100$ で算出でき、市販されているアルゴリズムを用いて計算することができる。また、このようなアルゴリズムは、Altschul et al., J. Mol. Biol. 215 (1990) 403-410に記載される NBLAST および XBLAST プログラム中に組込まれている。

「類縁体」とは、化学構造を特徴づける主骨格が同じで、修飾の様式や側鎖

の形状などが異なる化合物を意味する。

本発明においては、マクロライド系化合物ブラジエノライドを生産する能力を有する微生物の培養菌体から、ブラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドを一部にまたは全体としてコードする DNA を単離し、塩基配列を決定することができる。このような微生物としては、ブラジエノライドを生産する能力を有するものであれば種および株の種類を問うことなく使用できるが、好ましい微生物として土壌から分離されたストレプトマイセス・エスピー (*Streptomyces* sp.) Mer-11107 株を挙げることができる。本菌株は、FERM P-18144 として平成 12 年 12 月 19 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号在の工業技術院生命工学工業技術研究所（その後、日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター (IPOD) に組織変更した）に寄託され、さらに平成 13 年 11 月 27 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター (IPOD) において、これを国際寄託 FERM BP-7812 に移管された。なお、本菌株の菌学的性状は次のとおりである。

#### (1) 形態

基生菌糸より螺旋状 (Spirales) の気中菌糸を伸長する。成熟した気中菌糸の先に 10~20 個程度の円筒形の胞子からなる胞子鎖を形成する。胞子の大きさは  $0.7 \times 1.0 \mu\text{m}$  位で、胞子の表面は平滑 (smooth) を示し、胞子のう、菌核、鞭毛などの特殊な器官は認められない。

#### (2) 各種培地における生育状態

各種培地上で 28℃、2 週間培養後の培養性状を以下に示す。色調の記載はトレズナーのカラー・ホイールズ (Tresner の Color wheels) の色標名と括弧内に示す符号で表示する。

##### 1) イースト・麦芽寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の胞子 (Light gray ; d) が見られる。培養裏面は Light melon yellow (3ea) である。溶解性色素は産生

しない。

2) オートミール寒天培地

生育は中程度で、その表面に気中菌糸を僅かに着生し、灰色の孢子(Gray ; g)が見られる。培養裏面はNude tan (4gc)またはPutty (1 1/2 ec)である。溶解性色素は産生しない。

3) スターチ・無機塩寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子(Gray ; e)が見られる。培養裏面はFawn (4ig)またはGray (g)である。溶解性色素は産生しない。

4) グリセリン・アスパラギン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子(White ; a)が見られる。培養裏面はPearl pink (3ca)である。溶解性色素は産生しない。

5) ペプトン・イースト・鉄寒天培地

生育は悪く、その表面に気中菌糸を着生しない。培養裏面はLight melon yellow (3ea)である。溶解性色素は産生しない。

6) チロシン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子(White ; a)が見られる。培養裏面はPearl pink (3ca)である。溶解性色素は産生しない。

(3)各種炭素源の同化性

ブリードハム・ゴトリープ寒天培地に各種の炭素源を加え、28℃、培養2週間後の生育状況を以下に示す。

- |             |   |
|-------------|---|
| 1) L-アラビノース | ± |
| 2) D-キシロース  | ± |
| 3) D-グルコース  | + |
| 4) D-フルクトース | + |
| 5) シュクロース   | + |
| 6) イノシトール   | + |
| 7) L-ラムノース  | - |

- 8) D-マンニトール       +
- 9) ラフィノース       +

(+は同化する、±は多少同化する、-は殆ど同化しない。)

#### (4) 生理学的諸性質

本菌の生理学的諸性質は以下の通りである。

- 1) 生育温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養) : 12℃~37℃
- 2) 最適温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養) : 21℃~33℃
- 3) ゼラチンの液化 (グルコース・ペプトン・ゼラチン培地) : 陰性
- 4) ミルクの凝固 (スキムミルク培地) : 陰性
- 5) ミルクのペプトン化 (スキムミルク培地) : 陰性
- 6) スターチの加水分解 (スターチ・無機塩寒天培地) : 陽性
- 7) メラニン様色素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) : 陰性  
(チロシン培地) : 陰性
- 8) 硫化水素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) : 陰性
- 9) 硝酸塩の還元 (0.1%硝酸カリ含有プロス) : 陰性
- 10) 食塩の耐性 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養) : 食塩含有量 4%以下で生育

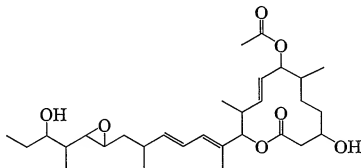
#### (5) 菌体成分

本菌の細胞壁から LL-ジアミノピメリン酸およびグリシンが検出された。

本発明者らはモレキュラ・クローニング第 2 版に記載されたコロニーハイブリダイゼーション法に従って、上記微生物から本発明の DNA の取得を試みた。まず Mer-11107 株のゲノム DNA を適当な制限酵素、例えば Sau3AI で部分分解したものを、大腸菌内で複製可能なコスミドベクターを制限酵素、例えば BamHI で分解したものと連結して得た組換え DNA を大腸菌に組込み形質導入株を得た。一方、Mer-11107 株から取得した DNA を鋳型とし、一般にポリケチド合成酵素のケト合成酵素領域(keto synthase domain)において保存されていると言われている配列情報と、ピクロマイシン生産菌のケト合成酵素領域の配列情報(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 12111-12116)とを参考に設計された

プライマーを用いて PCR を行い増幅された DNA を取得した。得られた DNA をプローブとして先に調製した形質導入株をスクリーニングしたが、多数の陽性クローン(コスミド)が取得され、目的の DNA をもつ形質導入株を直ちに同定することはできなかった。

そこでポリケチド合成酵素遺伝子の近傍に修飾酵素遺伝子が存在する可能性が高いことに着目し、公知の放線菌 2 株から 2 種類の水酸化酵素(シトクロム P450 酵素)遺伝子の断片を PCR 法にて取得し、これをプローブとして、先に得られた多数の形質導入株をスクリーニングし、プローブと結合する 1 種類の形質導入株を選択した。そして選択されたコスミド中に存在する水酸化酵素遺伝子と結合する DNA を取得し、配列を決定した。さらにこれを大腸菌に導入し、形質転換された大腸菌がプラジエノライド B の 6 位デオキシ体である、下記式で表される ME-265 をプラジエノライド B に変換する能力をもつことを見出し、この DNA が、6 位水酸化酵素をコードする DNA であることを確認した。



ME-265

こうしてプラジエノライドの生合成に関与する DNA の一部が判明したので、この 6 位水酸化酵素をコードするシトクロム P450 遺伝子をプローブに用いてサザンハイブリダイゼーションを行い、先に取得した多数の陽性クローン(コスミド)からシトクロム P450 遺伝子に隣接するプラジエノライド生合成遺伝子クラスターを含むコスミドを選択し整列化した。

次いで得られたいくつかのコスミドのうち、ポリケチド合成領域を含むと考えられるコスミドを用いて遺伝子破壊株を作成し、その破壊株がプラジエノラ

イド生産能を失うことを確認することにより、取得した DNA の機能を確認することにした。まず、ポリケチド合成領域と考えられる領域の一部を欠失させたコスミドを作成し、汎用される手法を用いて Mer-11107 株の相同組換えを行い遺伝子破壊株を取得することを試みたが、いくつかの問題点が明らかになった。その 1 つは、Mer-11107 株が汎用されるリゾチーム処理ではプロトプラストにならないので、放線菌にプラスミドを形質転換させる方法として汎用されるプロトプラスト PEG 法が適用できないということである。

そこで本発明者らは、形質転換させる方法としてプロトプラスト PEG 法の代りに対数増殖期前期の大腸菌と適量の放線菌胞子とを混合して DNA を受渡す接合法を試みたが、Mer-11107 株は胞子を形成しにくい性質をもっていたため、さらに検討を加え、胞子菌体の放線菌の代りに対数増殖期前期まで培養した菌糸を用いることによりようやく形質転換することができた。

もう 1 つの問題点は Mer-11107 株が元々チオストレプトンにある程度の耐性をもっているため、放線菌の形質転換で汎用されるチオストレプトン耐性遺伝子をマーカーとして利用できないということである。そのため形質転換の手法を再度検討し、マーカーとしてアミノグリコシドリン酸化酵素遺伝子（アミノグリコシド耐性遺伝子）、選択培地としてリボスタマイシン含有培地をそれぞれ用いることにより、Mer-11107 株の形質転換株を効率的に選択できることを見出した。そしてこの方法を用いてポリケチド合成領域と考えられる DNA を破壊した遺伝子破壊株を作成し、その破壊株がブラジエノライド生産能を失うことを確認した。

こうして先に得られたコスミドに含まれる遺伝子がブラジエノライドの生合成に関連していることが確認されたので、次に各コスミド中の挿入 DNA 断片の塩基配列を決定した。まず、各コスミドを塩化セシウム法を用いて単離後、約 1kb に剪断しサブクローン化した。次いで得られたサブクローンに対し、それぞれの断片の塩基配列を決定し、ブラジエノライドの合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列を決定した（配列番号 1 参照）。

この配列番号 1 で示される DNA には、pIdA I（塩基 8340～27935）、pIdA II



(塩基 28021~49098)、pIdA III (塩基 49134~60269)、pIdA IV (塩基 60269~65692)、pIdB (塩基 65707~66903)、pIdC (塩基 68160~66970)、pIdD (塩基 69568~68270) および pIdR (塩基 72725~70020) の 8 つのオープン・リーディング・フレーム(ORF)が含まれていた。またこれらの配列によってコードされるポリペプチドのアミノ酸配列はそれぞれ配列番号 2~9 に示すとおりである。

こうして得られた Mer-11107 株のブラジエノライド生成に関与する DNA のうち、pIdA I、pIdA II、pIdA III および pIdA IV には、既に明らかにされている他のポリケチド生成遺伝子と同様にモジュールと呼ばれる 1 またはそれ以上の反復単位をそれぞれ含むいくつかの転写読断枠があった。そして各モジュールは後述するとおりポリケチド合成の縮合反応に関与するアシルキャリアータンパク質 (ACP)、 $\beta$ -ケトアシル ACP 合成酵素 (KS)、アシル転移酵素 (AT) と、 $\beta$  位カルボニル基修飾反応に関与するケトアシル還元酵素 (KR)、脱水酵素 (DH) およびエノイル還元酵素 (ER) から選択されるドメインの全てあるいはいくつかをコードしており最後のモジュールにはポリケチド鎖をポリケチド合成酵素から切り離すチオエステラーゼ (TE) ドメインが存在していた。

図 1 に、Mer-11107 株におけるブラジエノライドの生成経路を示した。開始モジュール (loading module) は他のモジュールと違って活性中心のシステインがグルタミンに置換されていることより、PIdA I は初発反応に関与していることがわかる。またモジュール 10 にはチオエステラーゼ (TE) ドメインがあることより、PIdA IV はポリケチドの最後の反応に関与していることがわかる。こうしてポリケチドの基本骨格が形成された後、さらに、pIdB、pIdC および pIdD がコードしている酵素群 (PIdB、PIdC および PIdD) により修飾を受け、ブラジエノライドが生成されると思われる。なお、pIdR はエバームекチン生成における転写調節因子をコードする遺伝子 *aveR* との相同性が高く、ブラジエノライド生成に関与する DNA の転写調節因子をコードしていると思われる。

こうして明らかになったブラジエノライド生成に関与する DNA のモジュール

ルおよび対応するドメインは以下のとおりである。

ORF pIdA I (配列番号 1 の塩基 8340～27935) は、開始モジュール、モジュール 1、モジュール 2 およびモジュール 3 をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 2 に記載したアミノ酸配列で示される。

開始モジュール (塩基 8340～11384)

KSs : 塩基 8358～9620

ATs : 塩基 9702～10781

ACPs : 塩基 11148～11327

モジュール 1 (塩基 11385～16070)

KS1 : 塩基 11385～12650

AT1 : 塩基 12747～13829

KR1 : 塩基 14940～15803

ACP1 : 塩基 15825～16007

モジュール 2 (塩基 16071～21431)

KS2 : 塩基 16071～17336

AT2 : 塩基 17445～18536

DH2 : 塩基 18717～19418

KR2 : 塩基 20298～21167

ACP2 : 塩基 21189～21371

モジュール 3 (塩基 21432～27935)

KS3 : 塩基 21432～22695

AT3 : 塩基 22800～23880

DH3 : 塩基 24066～24779

ER3 : 塩基 25659～26588

KR3 : 塩基 26610～27476

ACP3 : 塩基 27498～27680

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KSs : アミノ酸 7～427

ATs : アミノ酸 455~814  
ACPs : アミノ酸 937~996  
KS1 : アミノ酸 1016~1437  
AT1 : アミノ酸 1470~1830  
KR1 : アミノ酸 2201~2488  
ACP1 : アミノ酸 2496~2556  
KS2 : アミノ酸 2578~2999  
AT2 : アミノ酸 3036~3399  
DH2 : アミノ酸 3460~3693  
KR2 : アミノ酸 3987~4276  
ACP2 : アミノ酸 4284~4344  
KS3 : アミノ酸 4365~4786  
AT3 : アミノ酸 4821~5181  
DH3 : アミノ酸 5243~5480  
ER3 : アミノ酸 5774~6083  
KR3 : アミノ酸 6091~6379  
ACP3 : アミノ酸 6387~6447

ORF pIdA II (配列番号 1 の塩基 28021~49098) は、モジュール 4、モジュール 5、モジュール 6 およびモジュール 7 をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 3 に記載したアミノ酸配列で示される。

モジュール 4 (塩基 28021~33540)

KS4 : 塩基 28132~29397  
AT4 : 塩基 29530~30627  
DH4 : 塩基 30865~31566  
KR4 : 塩基 32413~33276  
ACP4 : 塩基 33298~33480

モジュール 5 (塩基 33541~39003)

KS5 : 塩基 33541~34806

AT5 : 塩基 34912~35994

DH5 : 塩基 36175~36876

KR5 : 塩基 37755~38625

ACP5 : 塩基 38647~38829

モジュール 6 (塩基 39004~43686)

KS6 : 塩基 39004~40269

AT6 : 塩基 40372~41454

KR6 : 塩基 42550~43407

ACP6 : 塩基 43429~43611

モジュール 7 (塩基 43687~49098)

KS7 : 塩基 43687~44952

AT7 : 塩基 45031~46128

DH7 : 塩基 46303~47022

KR7 : 塩基 47881~48744

ACP7 : 塩基 48766~48948

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KS4 : アミノ酸 38~459

AT4 : アミノ酸 504~869

DH4 : アミノ酸 949~1182

KR4 : アミノ酸 1465~1752

ACP4 : アミノ酸 1760~1820

KS5 : アミノ酸 1841~2262

AT5 : アミノ酸 2298~2658

DH5 : アミノ酸 2719~2952

KR5 : アミノ酸 3246~3535

ACP5 : アミノ酸 3543~3603

KS6 : アミノ酸 3662~4083

AT6 : アミノ酸 4118~4478

KR6 : アミノ酸 4844～5129

ACP6 : アミノ酸 5137～5197

KS7 : アミノ酸 5223～5644

AT7 : アミノ酸 5671～6036

DH7 : アミノ酸 6095～6334

KR7 : アミノ酸 6621～6908

ACP7 : アミノ酸 6916～6976

ORF pIdA III (配列番号 1 の塩基 49134～60269) は、モジュール 8 およびモジュール 9 をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 4 に記載したアミノ酸配列で示される。

モジュール 8 (塩基 49134～53885)

KS8 : 塩基 49235～50501

AT8 : 塩基 50580～51656

KR8 : 塩基 52752～53621

ACP8 : 塩基 53642～53825

モジュール 9 (塩基 53886～60269)

KS9 : 塩基 53886～55151

AT9 : 塩基 55245～56342

DH9 : 塩基 56514～57230

ER9 : 塩基 58029～58925

KR9 : 塩基 58947～59804

ACP9 : 塩基 59826～60008

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KS8 : アミノ酸 35～456

AT8 : アミノ酸 483～841

KR8 : アミノ酸 1207～1496

ACP8 : アミノ酸 1504～1564

KS9 : アミノ酸 1585～2006

AT9 : アミノ酸 2038~2403

DH9 : アミノ酸 2461~2699

ER9 : アミノ酸 2966~3264

KR9 : アミノ酸 3272~3557

ACP9 : アミノ酸 3565~3625

ORF pldA IV (配列番号 1 の塩基 60269~65692) は、モジュール 10 をコードし、対応するヌクレオチドは、配列番号 5 に記載したアミノ酸配列で示される。

モジュール 10 (塩基 60269~65692)

KS10 : 塩基 60431~61696

AT10 : 塩基 61781~62869

KR10 : 塩基 63752~64609

ACP10 : 塩基 64631~64813

TE10 : 塩基 64832~65692

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KS10 : アミノ酸 55~476

AT10 : アミノ酸 505~867

KR10 : アミノ酸 1162~1447

ACP10 : アミノ酸 1455~1515

TE10 : アミノ酸 1522~1808

ORF pldB (配列番号 1 の塩基 65707~66903) は、プラジエノライドの 6 位水酸化酵素をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 6 に記載したアミノ酸配列で示される。ORF pldC (配列番号 1 の塩基 68160~66970) は、プラジエノライドの 7 位アシル化酵素をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 7 に記載したアミノ酸配列で示される。ORF pldD (配列番号 1 の塩基 69568~68270) は、プラジエノライドの 18, 19 位エポキシ化酵素をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 8 に記載したアミノ酸配列で示される。ORF pldR (配列番号 1 の塩基 72725~70020) は、プラジエノライドの生合成における転

写調節因子をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号9に記載したアミノ酸配列で示される。

さらに本発明のDNAには、前記DNAだけでなく、それらの改変体であって、前記DNAに対して、ストリンジエントな条件下でハイブリダイズし、かつブラジエノライドの生成に関与するDNAも包含される。このような改変体のより具体的なものとして、配列番号1の塩基8340から塩基27935までの連続した塩基配列、配列番号1の塩基28021から塩基49098までの連続した塩基配列、配列番号1の塩基49134から塩基60269までの連続した塩基配列、配列番号1の塩基60269から塩基65692までの連続した塩基配列、配列番号1の塩基65707から塩基66903までの連続した塩基配列、配列番号1の塩基68160から塩基66970までの連続した塩基配列、配列番号1の塩基69568から塩基68270までの連続した塩基配列または配列番号1の塩基72725から塩基70020までの連続した塩基配列のいずれかの配列と少なくとも70%、好ましくは80%、さらに好ましくは90%の相同性を示すものである。

こうして、一旦塩基配列を確定することができればその情報をもとに公知の方法によって本発明のブラジエノライドの生成に関与するDNAを取得することもできる。

例えば、配列番号1に示された塩基配列を有するDNAを適当な制限酵素で消化し、モレキュラー・クローニング第2版記載の方法により消化されたDNAを分離回収し、プローブまたはプライマーとして用いるオリゴヌクレオチドを調製する。プローブとして用いる場合には、得られたDNA断片をジゴキシゲニン等で標識することが好ましい。ジゴキシゲニンによる標識にはDIGラベリング&デテクションキット（ロシュダイアノスティック社）等を用いることがこのましい。

次いでブラジエノライドを生産する能力を有する微生物の菌体から、モレキュラー・クローニング第2版等に記載のゲノムクローニング法またはcDNAクローニング法を用いてライブラリーを作製する。得られたライブラリーから先に調製したプローブとハイブリダイゼーションするクローン（コロニー）を選

抜し、モレキュラー・クローニング第2版に記載の方法に従い選抜されたクローンからプラスミドを抽出し、得られたプラスミドから目的のプラジエノライドの生合成に関与する DNA を取得することができる。

この場合において、抽出されたプラスミドにプラジエノライドの生合成に関与する DNA の部分断片しか存在しない場合には、抽出されたプラスミドを適当な制限酵素、例えば BamHI で消化することにより、これらプラスミドの制限酵素地図を常法に従い作成する。次いでその制限酵素地図からいくつかのクローンに共通して存在する制限酵素断片を見出し、オーバーラップしている部分でクローン化断片をつなぎ合わせることでプラジエノライドの生合成に関与する DNA 全体を含む DNA を取得することができる。

あるいは、上記したライブラリーおよびプライマーを用いて、直接 PCR 反応を行い、目的の DNA を直接増幅することにより、プラジエノライドの生合成に関与する DNA を取得することもできる。

プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする DNA の塩基配列は、通常用いられる塩基配列解析方法、例えばジデオキシ法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 5463 (1977)] あるいは 373A・DNA シークエンサー (パーキン・エルマー社製) 等の塩基配列分析装置を用いて分析することにより決定することができる。具体的には、2本鎖プラスミド DNA を種々の配列特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いたサイクルシークエンス反応の鋳型として直接用いるか、あるいは、DNA 断片を細分化し、バクテリオファージ M13 にランダムにそして各断片が一部重複したライブラリーまたはプラスミドベクターを用い DNA 断片の末端部分から順次欠失を導入した重複ライブラリーを作製し、ついで個々の組み換え DNA 断片をベクター配列に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いて DNA 配列を決定することができる。

また、決定された DNA の塩基配列に基づいて、例えば 8905 型 DNA 合成装置 (パーセティブ・パイオシステムズ社製) 等の DNA 合成装置を用いて化学合成することにより目的とする DNA を調製することもできる。得られた塩基配列データの整理、編集および解析は既存のソフトウェア、例えばソフトウェア開発



社製 Genetyx™ を用いて行うことができる。

また本発明のポリペプチドは、例えばモレキュラー・クローニング第2版、カレント・プロトコルズ・イン・モレキュラー・バイオロジー等に記載された方法を用い、本発明の DNA を宿主細胞中で発現させて製造することができる。本発明の DNA またはそれらの改変体を組み込む部位は、宿主微生物のプラスミド上または染色体上のいずれでもよい。このようなプラスミドは、前記 DNA またはそれらの改変体以外に、自律複製配列、プロモーター配列、ターミネーター配列、薬剤耐性遺伝子等を含んでいてもよい。さらに、プラスミドは、使用が予定される宿主のゲノムの一定領域と相同の配列をもつ組込み型プラスミドであってもよい。

このように本発明の DNA でコードされるポリペプチドを発現させるための宿主、プラスミド・ベクター系は、これらの DNA が安定に保持、発現される系であればどのような系でもよいが、例えば元々ブラジエノライドを生産する能力を有する放線菌あるいはその類縁株を宿主とするならば、自律複製型ベクター pIJ6021 (Gene 166, 133-137 (1995)) や染色体組み込み型ベクター KC515 [The bacteria, vol. 9. Antibiotic-producing Streptomyces (ed: Queener, S. E. and Day, L. E.). p. 119-158. Academic Press, Orlando, Fla.] などが利用できる。

本発明の形質転換体により製造されたポリペプチドを単離・精製する方法としては、通常の酵素の単離・精製法を用いることができる。例えば、本発明のポリペプチドが、細胞内に溶解状態で発現した場合には、培養終了後、細胞を遠心分離により回収し、水系緩衝液に懸濁後、超音波破砕機、フレンチプレス、マントンガウリンホモゲナイザー、ダイノミル等により細胞を破砕し、無細胞抽出液を得る。得られた無細胞抽出液を遠心分離することにより得られる上清から、通常の酵素の単離精製法により精製標品を得ることができる。

また、先に得られたポリペプチドのアミノ酸配列の情報を基に、フルオレニルメチルオキシカルボニル法 (Fmoc 法)、t-ブトキシカルボニル法 (t-Boc 法) 等の化学合成法により本発明のポリペプチドを製造することもできる。

また先に取得したブラジエノライド生合成遺伝子を含有する形質転換体を培

地に培養し、培養物中にブラジエノライドを生成蓄積させ、該培養物からブラジエノライドを採取することによりブラジエノライドを製造することができる。培養条件は、特に制限はないが宿主の通常の培養条件に準ずる。

また、ブラジエノライドの生合成に関与する DNA の塩基配列情報を基に、モジュールを修飾することにより、ポリケチド基本骨格の炭素鎖の大きさおよび縮合過程の  $\beta$  位炭素の官能基を変化させることができる。さらにポリケチド形成後の修飾酵素を選択的に不活化することにより、予測可能なブラジエノライドの特定成分を優先的に生産させることが可能である。例えば、主としてブラジエノライド B を生産する菌株である Mer-11107 株の *pldB* を欠損変異することにより、ブラジエノライド B の 6 位デオキシ体である、ME-265 を主に生産する菌株にすることが可能である。*pldB* を欠損変異する方法としては、モレキュラー・クローニング第 2 版等に記載の常法により、相同組換えによる置換、あるいは変換を行う方法をあげることができる。

こうして取得された特定のブラジエノライドを優先的に生産することが可能となった菌株を用い、ブラジエノライド B の製造法に準じて、特定のブラジエノライドを製造することができる。

本発明により、マクロライド系化合物ブラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする DNA を単離して、その塩基配列を決定することができる。さらにその DNA を担持するプラスミド、そのプラスミドで形質転換した形質転換体を作成し、その形質転換体を用いて、ブラジエノライドを効率よく生産することができる。さらに得られた DNA の配列を修飾、変更することにより取り込まれるカルボン酸の種類、縮合後の修飾反応、骨格形成後の修飾反応、またそれらのあらゆる組み合わせを改変することにより新規または特定のブラジエノライドの生産が可能になる。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、Mer-11107 株におけるブラジエノライドの生合成経路を示した図である。

図2は、Mer-11107株におけるブラジエノライドの生合成に関与するDNAの各ORFとコスミドの対応関係を示した図である。

図3は、pKU253の構造を示す図である。

#### 実施例

以下に実施例を示して本発明を具体的に説明するが本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。また下記の説明中、特に記載がない限り表示濃度は重量%である。

実施例1：Mer-11107株の培養およびゲノムDNAの取得

ストレプトマイセス・エスピー(*Streptomyces* sp.) Mer-11107株の菌糸を25mlのTryptic Soy Brothに接種し、28℃、3日間振とう培養した。この結果得られた培養液から、D.A.Hopwoodらの放線菌遺伝子実験書 Practical *Streptomyces* Genetics(The John Innes Foundation, Norwich, England, 2000)のIsolation genomic DNA(P162~170)記載の方法に従ってゲノムDNAを調製した。

実施例2：Mer-11107株のゲノムライブラリーの調製

滅菌精製水 160  $\mu$ l と、Mer-11107株のゲノムDNA溶液(1mg/ml) 200  $\mu$ l と、10倍濃度のM緩衝液[100mM Tris-HCl(pH7.5), 100mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM ジチオスレイトール, 500mM NaCl]40  $\mu$ l と制限酵素 Sau3AI(1unit/ $\mu$ l)1  $\mu$ l とを混合し、37℃で3分インキュベートした。その後、50  $\mu$ lを取り出し、50  $\mu$ lのフェノール-クロロホルム混液(フェノール：クロロホルム：イソアミルアルコール=25：24：1,容量比)で抽出し、水相を回収し、さらに50  $\mu$ lのクロロホルムで抽出し、再び水相を回収した。この液に5  $\mu$ lの3M酢酸ナトリウム(pH6.0)と150  $\mu$ lのエタノールを加えて、-80℃に30分置き、遠心することで沈殿してくるDNAを回収した。このDNAを70%エタノールで洗浄した後、90  $\mu$ lの滅菌精製水に溶解し、10  $\mu$ lの10倍濃度BAP緩衝液[500mM Tris-HCl(pH9.0), 10mM MgCl<sub>2</sub>]および5  $\mu$ l bacterial alkaline phosphatase(0.5unit/ $\mu$ l、宝酒造社)を加えて37℃で3時間インキュベートし

た。この反応液を 100  $\mu$ l のフェノールクロロホルム混液（フェノール：クロロホルム：イソアミルアルコール=25：24：1, 容量比）で抽出し、水相を回収し、さらに 100  $\mu$ l のクロロホルムで抽出し、再び水相を回収した。この液に 10  $\mu$ l の 3M 酢酸ナトリウム (pH6.0) と 300  $\mu$ l のエタノールを加えて、 $-80^{\circ}\text{C}$  に 30 分置き、遠心することで沈殿してくる DNA を回収した。この DNA を 70% エタノールで洗浄した後、20  $\mu$ l の TE 緩衝液 [10mM Tris-HCl (pH8.0), 1mM EDTA] に溶解した。

一方で SuperCos コスミドベクター (Stratagene 社) 10  $\mu$ g を Stratagene 社のマニュアルに従い制限酵素 XbaI で消化後、calf intestinal alkaline phosphatase (宝酒造社) により DNA 末端の脱リン酸化を行い、さらに制限酵素 BamHI で消化、精製後、10  $\mu$ l の TE 緩衝液に溶解した。

このコスミド DNA 溶液 1  $\mu$ l に、前述の Mer-11107 株 DNA の Sau3A1 部分分解物の溶液 2.5  $\mu$ l を加え、さらに滅菌精製水 1.5  $\mu$ l、DNA Ligation Kit (宝酒造社) の Solution II を 5  $\mu$ l、Solution I を 10  $\mu$ l 順次加えた後、 $23^{\circ}\text{C}$  で 10 分インキュベートした。この反応液 4  $\mu$ l を Gigapack III XL Kit (Stratagene 社) を用いてラムダファージにパッケージングした。得られたパッケージング液 (全量 500  $\mu$ l) について形質導入試験を実施して、コロニー形成能を検定した結果、380cfu (colony forming unit) /  $\mu$ l であった。

### 実施例 3：各種プローブの調製

#### (1) ケト合成酵素コード領域を含むプローブの調製

一般にポリケチド合成酵素のケト合成酵素領域 (keto synthase domain) において保存されている配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 1 0 および 1 1 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、KS-3F および KS-4R を合成した。

KS-3F: 5'-GACCGCGGCTGGGACGTGGAGGG-3' (配列番号 1 0)

KS-4R: 5'-GTGCCCCGATGTTGGACTTCAACGA-3' (配列番号 1 1)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件に行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	31 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
KS-3F (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
KS-4R (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2分) 30 サイクル

72°C 5分

この反応の結果増幅された 930b DNA 断片を 0.8%アガロースゲル上で電気泳動し、分離した 930b DNA 断片を切り出し、SUPREC-01 (宝酒造社) を用いて DNA を回収精製した。さらに得られた DNA 断片 10ng を鋳型として反応サイクル数を 20 サイクルとする以外は前述の PCR と同じ反応条件でケト合成酵素コード領域を含む 930b DNA 断片を再増幅した。この DNA 断片を SUPREC-02 (宝酒造社) を用いて濃縮精製して得られた 50  $\mu$  l の TE 溶液をプローブ溶液とした。

(2) シトクロム P450 遺伝子領域を含むプローブの調製

シトクロム P450 遺伝子プローブを調製するために公知の 2 種のシトクロム P450 遺伝子を放線菌から増幅した。すなわちストレプトマイセス サーモトレランス (*Streptomyces thermotolerans*) ATCC11416 由来 ORF-A 遺伝子 (Biosci. Biotechnol. Biochem. 59:582-588, 1995) を増幅するために、それぞれ、以下の配列番号 1 2 および 1 3 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、CB-1F および CB-2R を合成した。

CB-1F: 5'-ATGACAGCTTTGAATCTGATGGATCCC-3' (配列番号 1 2)

CB-2R: 5'-TCAGAGACGGACCGCAGACTCTTCAGACG-3' (配列番号 1 3)

一方でストレプトマイセス・ベネズエラエ (*Streptomyces venezuelae*)

ATCC15439 由来 pikC 遺伝子 (Chem. Biol. 5:661-667, 1998) を増幅するために、

それぞれ、以下の配列番号 1 4 および 1 5 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、PKC-1F および PKC-2R を合成した。

PKC-1F: 5'-GTGCGCCGTACCCAGCAGGGAACGACC-3' (配列番号 1 4)

PKC-2R: 5'-TCACGCGCTCTCCGCCGCCGCCCTGCC-3' (配列番号 1 5)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	31 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
primer-F (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
primer-R (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
ATCC11416 株または ATCC15439 株のゲノム DNA (100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 30 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果増幅された 2 種の 1.2kb DNA 断片を QIAGEN PCR Purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、各 DNA 断片 10ng/ $\mu$ l ずつを含む等量混合溶液を調製してプローブ溶液とした。

実施例 4 : ケト合成酵素コード領域を含むプローブを用いたスクリーニング

実施例 2 で調製した Mer-11107 株のゲノム DNA ライブラリーのパッケージング液を使って大腸菌 XL-1Blue MR (Stratagene 社) を宿主とし、Stratagene 社のマニュアルに従って形質導入した。形質導入操作後の菌液を 10 枚の LB-50  $\mu$ g/ml アンピシリン-1.5% 寒天培地シャーレ (内径 90mm、高さ 15mm) に分注して広げ、37°C で 18 時間培養した。各シャーレに生育したコロニーを Hybondon+ フィルター (amersham biosciences 社) に転写し、Hybondon+ フィルターに添付のマニュアルに記載された条件でアルカリ処理、中和処理を行い、80°C で 2 時

間乾燥することでフィルター上にコロニー由来の DNA を固定化した。

実施例 3 (1) にて調製したケト合成酵素領域を含む 930b DNA 断片 100ng をプローブにして AlkPhos Direct System (amersham biosciences 社) を用いてゲノム DNA ライブラリーをコロニーハイブリダイゼーション法でスクリーニングした。ハイブリダイゼーションは塩濃度 0.5M NaCl で 65℃ で 2 時間行った。プローブ DNA の標識、ハイブリダイゼーションおよび検出の条件については AlkPhos Direct System に添付されたマニュアルに記載された条件に従った。試験した約 7,600 コロニーのうち、アルカリホスファターゼで標識したプローブと強くハイブリダイズした 59 コロニーを分離した。このコロニーから派生した大腸菌クローンからコスミドを抽出精製した。

実施例 5 : シトクロム P450 遺伝子領域を含むプローブを用いたブラジエノライド生合成遺伝子領域を有するコスミドクローンの選択確認

実施例 4 で得られた各コスミドの DNA 溶液 2  $\mu$ l を HybondN+ フィルター上にスポットし、添付のマニュアルに記載された条件でアルカリ処理、中和処理を行い、さらに 80℃ で 2 時間乾燥することでフィルター上に DNA を固定化した。このフィルターを用いて、実施例 3 にて記述したシトクロム P450 遺伝子断片をプローブとして実施例 4 と同じ条件でハイブリダイゼーションを行った。この結果プローブと強くハイブリダイズしたコスミド 1 つを選択し、pKS58 と命名した。

pKS58 DNA を制限酵素 Sau3AI で部分分解した後、ファージベクター Zap Express、BamHI-CIAP 処理済 (Stratagene 社) にライゲーションし、Gigapack III XL Kit (Stratagene 社) を用いてラムダファージにパッケージングした。このファージ液を大腸菌 XL1-Blue MRF' に感染させて、プラークを形成させた。実施例 3 (2) で調製したシトクロム P450 遺伝子プローブを用いてプラークハイブリダイゼーションを行うことで、約 2 kb のシトクロム P450 遺伝子を含む DNA 断片をサブクロニングした。

このシトクロム P450 遺伝子 DNA 断片の配列を決定し、シトクロム P450 コード領域とされる N-末端および C-末端から、それぞれ、以下の配列番号 16 お

よび 1 7 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、PDL58-1F および PDL58-2R を合成した。

PDL58-1F: 5'-GCCCGCATATGGATCTGGAAACCACTTCTC-3' (配列番号 1 6)

PDL58-2R: 5'-GCACTAGTCAGCCGCGCTCGACGAGGAGGTG-3' (配列番号 1 7)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	31 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
PDL58-1F (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
PDL58-2R (100pmol/ $\mu$ l)	0.5 $\mu$ l
pKS58DNA (10ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 20 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果増幅された 1.2kb DNA 断片を QIAGEN PCR Purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 NdeI と SpeI で分解した。反応後 DNA を 0.8% アガロースゲル上で電気泳動し、分離した 1.2kb DNA 断片を切り出し、QIAGEN Gel Extraction Kit (QIAGEN 社) を用いて DNA を回収精製した。この DNA 断片をシトクロム P450 遺伝子発現用プラスミド pT7NS-camAB (特願 2002-110311 号) の NdeI および SpeI 部位へ挿入することで pPDL96 を構築した。

このプラスミドで大腸菌 BL21 (DE3) を形質転換し、M9CG 培地 (1.28%  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、0.3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、0.05%  $\text{NaCl}$ 、0.1%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、1% カザミノ酸、0.4% グルコース、1mM  $\text{MgCl}_2$ 、100  $\mu$  M  $\text{CaCl}_2$ 、50  $\mu$  g/ml アンピシリン) にて菌密度として  $\text{OD}_{600}$  (optical density at 600 nm) が 0.8 に達するまで培養した。5-アミノレブリン酸および IPTG をそれぞれ 80  $\mu$  g/ml、0.1mM になるよう添加



した後、22℃で25時間培養を継続し、シトクロム P450 タンパク質を誘導させた。誘導後、菌体を集めて CV 緩衝液[50mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.3)、1mM EDTA、10%グリセロール、1mM グルコース]5ml に懸濁した。この液 1ml を試験管に取り、ブラジエノライド B の 6 位デオキシ体である ME-265 の DMSO 溶液 (50mg/ml) を 5  $\mu$ l 添加して 28℃で 15 時間インキュベートした。この反応液に 1ml のアセトニトリルを加えて混合した後、遠心分離して上清を下記の条件にて HPLC で分析することでブラジエノライド B への変換を認めた。このことから pKS58 にブラジエノライド生合成遺伝子領域が含まれていることを確認した。

(HPLC の分析条件)

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm $\times$ 50mm 3  $\mu$ m)

移動相 (容量%) : 45%~55% メタノール (0~5 分)

55%           メタノール (5~13 分)

55%~70%   メタノール (13~21 分)

45%           メタノール (21~25 分)

流速 : 1.2ml/分

検出 : UV240nm

インジェクション容量 : 5  $\mu$ l

カラム温度 : 40℃

分析時間 : 25 分

保持時間 : ME-265 ; 20 分、ブラジエノライド B ; 13 分、

実施例 6 : シトクロム P450 遺伝子に隣接する生合成遺伝子クラスターを含むコスミドの選定

実施例 4 で得られた、59 個のコスミド DNA の中で、実施例 5 で得られたシトクロム P450 遺伝子に隣接する生合成遺伝子クラスターを含むコスミドを選定した。

59 個のコスミド DNA を制限酵素 EcoRI, BamHI で消化し、得られた各々の DNA

をアガロースゲル電気泳動し、エパーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1999) 9509-9514、特開平 2000-245457 号公報または WO 00/50605 パンフレット参照) の KS ドメインの DNA (aveA2 の KS6 domain)、AT ドメインの DNA (aveA1 の AT2 domain)、および実施例 5 で得られたシトクロム P450 遺伝子をプローブに用いたサザンハイブリダイゼーションを行った。

制限酵素 EcoRI, BamHI で消化した DNA の電気泳動パターンと、各プローブでのハイブリダイズしたバンドパターンの結果から、まず、同じ長さでハイブリダイズした DNA 断片を持つコスミドをグループ化した。そのうち、ほぼ同等のパターンを示したコスミドについては 1 つを残して削除し、残ったものでバンドパターンが部分一致するものについて整列化した。そして、実施例 5 で得られたシトクロム P450 遺伝子を含むコスミド pKS58 を中心とし、シトクロム P450 遺伝子側からポリケチド合成酵素遺伝子を含む側に隣接するコスミドとして pKS56, pKS54 を選出し、さらに pKS54 に隣接するコスミドとして pKS35 を選出した。また、コスミド pKS58 とシトクロム P450 遺伝子側からポリケチド合成酵素遺伝子を含まない側に隣接するコスミドとして pKS23 を選出した。その結果、図 2 に示すようにブラジエノライド生合成遺伝子クラスターを包括するコスミドクローンとして pKS23, pKS58, pKS56, pKS54, pKS35 が選定された。

#### 実施例 7 : ブラジエノライド生合成遺伝子クラスター破壊株の作製

実施例 6 で選定されたコスミドのうち、ポリケチド合成領域を含むと考えられる pKS56 の DNA を用いた生合成遺伝子破壊株の作製を行った。

pKS56 のコスミド DNA を制限酵素 BamHI で消化し、2kb のスペクチノマイシン耐性遺伝子 (aminoglycoside 3' -adenyltransferase; 以下 aadA と略記するときがある) BamHI 消化断片と NEB quick ligation kit (New England Biolabs 社) を用いて連結した。こうして、BamHI により pKS56 のコスミド DNA 内の 30kb (図 2 の A 部位: 配列番号 1 のヌクレオチド番号 31194-61374) が欠失し、2 kb のスペクチノマイシン耐性遺伝子と組み換わったコスミド p56aadA を得た。なお、aadA は、プラスミド pHP45omega (Gene 190, 315-317 (1997)) を制限酵素

BamHI で消化して作成したものである。

得られたコスミド p56aadA を Mer-11107 株に組み込むために、シャトルベクター pKU253 を用いた。p56aadA を制限酵素 EcoRI で消化し、アガロースゲル電気泳動により、各々コスミドベクター部分を含まない 14kb を分離して、ジーンクリーン II キット (パイオ 101 社) を用いて精製した。得られた 14kb の EcoRI 断片を、シャトルベクター pKU253 を EcoRI で消化したものと NEB quick ligation kit を用いて連結し、pKU253-56aadA を得た。なお、pKU253 は、図 3 に示すとおり、放線菌 *Streptomyces coelicolor* A3(2) 由来のプラスミド SCP2 (J. Gen. Microbiol., 126, 427-442, 1981) をベースに大腸菌のプラスミド pUC19 (Gene, 33(1), 103-119, 1985) を繋ぎ、アミノグリコシド耐性遺伝子 aphII (Gene, 19(3), 327-336, 1982) と接合遺伝子の oriT (J. Bacteriol., 169, 5320-5323, 1987) を入れて作成したものである。

得られた pKU253-56aadA を、接合大腸菌 S17-1 (ATCC47055) ヘエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-56aadA 株を得た。得られた S17-1/pKU253-56aadA 株を、25  $\mu$ g/ml のカナマイシンおよび 200  $\mu$ g/ml のスペクチノマイシンを含む LB 培地 (1% バクトトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptone Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/pKU253-56aadA 株供与菌懸濁液 500  $\mu$ l を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10  $\mu$ l と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-56aadA 形質転換株を得た。

得られた pKU253-56aadA 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。なお、プラスミドベクター

pKU253 は Mer-11107 株中での複製効率が悪く、薬剤耐性マーカー(リボスタマイシン)を含まない培地で培養すると、Mer-11107 株は pKU253 を保持できない。

pKU253-56aadA 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当に希釈した懸濁液を、200  $\mu$ g/ml のスペクチノマイシンを含む YMS 寒天培地 (0.4%酵母エキス、1%麦芽エキス、0.4%溶性デンプン、2%寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30℃で 4 日間培養した。スペクチノマイシンを含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200  $\mu$ g/ml のスペクチノマイシンを含む YMS 寒天培地および 200  $\mu$ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植えかえ、30℃で 2 日間培養した。

培養後、スペクチノマイシン耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択し、ゲノム DNA 上の目的とする生合成遺伝子とみられる領域にスペクチノマイシン耐性遺伝子が挿入されたことをサザンハイブリダイゼーション法で確認した。得られた菌株を Mer-11107-56::aadA 株とした。

実施例 8 : プラジエノライド生合成遺伝子クラスター破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 7 で得られた Mer-11107-56::aadA 株とコントロールとして親株の Mer-11107 株とその形質転換株の Mer-11107/pKU253 株の計 3 株について、プラジエノライド B の生産性を試験した。

実施例 7 で得られた Mer-11107-56::aadA 株と、Mer-11107 株および Mer-11107/pKU253 株の各々の凍結種母 200  $\mu$ l を、種母培地 (溶性でんぷん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 $K_2HPO_4$  0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.25%、 $CaCO_3$  0.3% pH 無調整) 20ml に植菌し、25℃で 2 日間培養した。

得られた種母培養液の 300  $\mu$ l を、本培養培地 (スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 $\beta$ -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$  0.1% pH7.5) 30ml に植菌し、25℃で 4 日間および 5 日間培養した。

培養終了後、得られた培養液に対して 9 倍量のアセトニトリルを加えて抽出した。得られた抽出液について HPLC にてプラジエノライド B 量を測定した。測定結果を表 1 に示す。

また、HPLC の測定条件を以下に示す。

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm×50mm 3 μm)

移動相 (容量%) : 45%~55% メタノール (0~5 分)

55%           メタノール (5~13 分)

55%~70%   メタノール (13~21 分)

45%           メタノール (21~25 分)

流速 : 1.2ml/分

検出 : UV240nm

インジェクション容量 : 5 μl

カラム温度 : 40℃

分析時間 : 25 分

保持時間 : プラジエノライド B 13 分

表 1

	プラジエノライド B (mg/L)		
	Mer-11107株	Mer-11107/pKU253株	Mer-11107-56::aadA株
4 日培養 (96 hr)	1117.5	992.0	0.0
5 日培養 (120 hr)	1673.4	1481.5	0.0

この結果、図 2 における A 部位を欠損した Mer-11107-56::aadA 株はプラジエノライド B を全く作らない株であることが確認された。このことより、A 部位中の遺伝子がプラジエノライドの生合成に関連していることが示された。

実施例 9 : プラジエノライド生合成遺伝子クラスターの塩基配列の決定

プラジエノライド生合成遺伝子をコードする一群の DNA の塩基配列を決定した。実施例 8 より図 2 の A 部位の欠損株はプラジエノライド B を生産できないことから、A 部位中の遺伝子がプラジエノライドの生合成に関連している。よって実施例 6 で選出した pKS35、pKS54、pKS58 および pKS23 の 4 つのコスミドについて、これらコスミド中の挿入 DNA 断片の塩基配列を決定した。

各コスミドを、塩化セシウム法を用いて単離後、HydroShear (Genomic

solutions 社)を用いて約 1kb に剪断し、BKL Kit (宝酒造社)を用いて、サブクローン化した。

得られたサブクローンに対し、蛍光標識プライマーを用いたサイクルシーケンシング反応 (amersham biosciences 社)を行い、それぞれの断片の塩基配列を決定 (MegaBACE 1000:amersham biosciences 社)することにより、プラジエノライドの合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列を決定した(配列番号 1 参照)。

この DNA 中のオープン・リーディング・フレーム (ORF)を検索したところ、以下の 8 つの ORF が含まれていた。

pldA I : 塩基 8340~27935

pldA II: 塩基 28021~49098

pldA III: 塩基 49134~60269

pldA IV: 塩基 60269~65692

pldB: 塩基 65707~66903

pldC: 塩基 68160~66970

pldD: 塩基 69568~68270

pldR: 塩基 72725~70020

各 ORF とコスミドの対応関係を図 2 に示す。

実施例 10 : プラジエノライドの 6 位水酸化酵素遺伝子 (pldB) 破壊株の作製

実施例 9 で決定されたプラジエノライドの生合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列 (配列番号 1 参照) より、図 1 に示された生合成経路でプラジエノライドが生合成されることが明らかとなった。そこで、そのうちのシトロム P450 遺伝子 pldB のみを破壊することで、プラジエノライド B の 6 位デオキシ体である ME-265 のみを生産する株を取得可能と考え、以下の方法で pldB 破壊株を作製した。

配列番号 1 記載の塩基配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 18、19、20 および 21 に示す塩基配列からなる 4 種のプライマー、即ち、pldB-

L-Bgl12F、pI dB-L-Hind3R、pI dB-R-Hind3F および pI dB-R-Bgl12R を合成した。  
 pI dB-L-Bgl12F:5' -GGGAGATCTAGAGGCGGTTACCTCTACGAGTA-3' (配列番号 18)  
 pI dB-L-Hind3R:5' -GGGAAGCTTGCGATGAGCTGTGCCAGATAG-3' (配列番号 19)  
 pI dB-R-Hind3F:5' -GGGAAGCTTGAAGTGGCGCGACAGTGTCTT-3' (配列番号 20)  
 pI dB-R-Bgl12R:5' -GGGAGATCTGCAGCGGATCGTCTTCGAGACCCCTT-3' (配列番号 21)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	30 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
pI dB-L-Bgl12F または pI dB-R-Hind3F (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
pI dB-L-Hind3R または pI dB-R-Bgl12R (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2分) 30 サイクル

72°C 5分

この反応の結果、pI dB-L-Bgl12F と pI dB-L-Hind3R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 64756 から塩基 66302 を含む 1.57kb の DNA 断片 (DNA 断片 L1) が増幅され、pI dB-R-Hind3F と pI dB-R-Bgl12R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 66849 から塩基 68368 を含む 1.54kb の DNA 断片 (DNA 断片 R1) が増幅された。DNA 断片 L1 及び R1 を QIAGEN PCR purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 BglIII と HindIII で消化した。

制限酵素 BglIII と HindIII で消化した DNA 断片 L1 及び R1 と、制限酵素 HindIII で消化した 2.3kb のハイグロマイシシ B 耐性遺伝子 (pHP45omegahyg : Gene 190, 315-317, 1997 由来。以下 hyg と略記することがある)、及び制限

酵素 BamHI で消化したシャトルベクター-pKU253 (図 3 参照)、の計 4 者を DNA ligation kit ver. 2.1 (宝酒造社) で連結した。こうして DNA 断片 L1 と R1 の間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された形の約 5.4kb の DNA 断片が、pKU253 に挿入された約 21.4kb のプラスミド pKU253-L1-hyg-R1 が構築された。

得られた pKU253-L1-hyg-R1 を、接合大腸菌 S17-1 ヘエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-L1-hyg-R1 株を得た。得られた S17-1/pKU253-L1-hyg-R1 株を、25  $\mu$ g/ml のカナマイシンおよび 100  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む LB 培地 (1% パクトトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製すると同時進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptone Soya broth: 日本製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/pKU253-L1-hyg-R1 株供与菌懸濁液 500  $\mu$ l を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10  $\mu$ l と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-L1-hyg-R1 形質転換株を得た。

得られた pKU253-L1-hyg-R1 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。pKU253-L1-hyg-R1 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当に希釈した懸濁液を、200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地

(0.4% 酵母エキス、1% 麦芽エキス、0.4% 溶性デンプン、2% 寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°C で 4 日間培養した。ハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地および 200  $\mu$ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植えかえ、30°C で 2 日間培養した。

培養後、ハイグロマイシン B 耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択し



た。得られた菌株は、ゲノム中の *pldB* 遺伝子内の 546bp (配列番号 1 の塩基 66303 から塩基 66848) を欠失し、その間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された *pldB* 破壊株であり、Mer-11107*pldB::hyg* 株とした。

実施例 11 : プラジエノライドの 6 位水酸化酵素遺伝子 (*pldB*) 破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 10 で得られた Mer-11107 *pldB::hyg* 株の凍結種母 200  $\mu$ l を、種母増地 (溶性でんぷん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 $K_2HPO_4$  0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.25%、 $CaCO_3$  0.3% pH 無調整) 20ml に植菌し、25℃で 2 日間培養した。

得られた種母培養液の 300  $\mu$ l を、本培養増地 (スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 $\beta$ -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$  0.1% pH7.5) 30ml に植菌し、25℃で 4 日間および 5 日間培養した。

培養終了後、得られた培養液 20ml に同量のアセトニトリルを加えて抽出した。その抽出液の一部を分取しアセトニトリルで 5 倍量に希釈し、下記の条件にて HPLC でプラジエノライド B 及び ME-265 の量を測定した。測定結果を表 2 に示す。

(HPLC 分析条件)

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm $\times$ 50mm 3  $\mu$ m)

移動相 (容量%) : 45%~55% メタノール (0~5 分)

55%           メタノール (5~13 分)

55%~70%   メタノール (13~17 分)

70%           メタノール (17~35 分)

45%           メタノール (35~40 分)

流速 : 1.2ml/分

検出 : UV240nm

インジェクション容量 : 10  $\mu$ l

カラム温度 : 40℃

分析時間 : 35 分

保持時間 : ME-265 ; 22 分、プラジエノライド B ; 16 分

表 2

Mer-11107 pldB::hyg株	ME-265 (mg/L)	プラジエノライド B (mg/L)
4 日培養 (96 hr)	1247.7	0.0
5 日培養 (120 hr)	1316.6	0.0

実施例 12 : ME-265 の単離精製と構造確認

実施例 11 で得られたアセトニトリル抽出液をろ過し、菌体を水 10ml、40ml で洗浄した。ろ液と洗浄液を一緒にして酢酸エチル 100ml で抽出した。さらに水層に飽和食塩水 50ml を加え、酢酸エチル 50ml で再度抽出した。酢酸エチル層を合わせ飽和食塩水 50ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を留去した後、TLC (薄層クロマトグラフ、Merck 社製 Art. 5744 展開溶媒 トルエン:アセトン=2:1) により精製し ME-265 を 20.3mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル(CD<sub>3</sub>OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J(Hz)) : 0.87(3H, d, J=7.0Hz), 0.90(3H, d, J=7.0Hz), 0.94(3H, d, J=7.3Hz), 0.97(3H, d, J=7.0Hz), 1.08(3H, d, J=7.0Hz), 1.17-1.21(1H, m), 1.24-1.36(2H, m), 1.42-1.52(3H, m), 1.61-1.66(3H, m), 1.74(3H, d, J=1.1Hz), 1.89-1.96(1H, m), 2.00(3H, s), 2.41-2.47(1H, m), 2.43(1H, dd, J=5.5, 13.9Hz), 2.51-2.58(1H, m), 2.56(1H, dd, J=3.7, 13.9Hz), 2.65(1H, dd, J=2.2, 8.1Hz), 2.72(1H, dt, J=2.2, 5.9Hz), 3.51(1H, dt, J=4.4, 8.4Hz), 3.75-3.80(1H, m), 4.91(1H, dd, J=8.8, 10.6Hz), 5.00(1H, d, J=10.6Hz), 5.42(1H, dd, J=9.2Hz, 15.0Hz), 5.49(1H, dd, J=9.2, 15.0Hz), 5.65(1H, dd, J=8.4, 15.0Hz), 6.08(1H, d, J=10.6Hz), 6.32(1H, dd, J=10.6, 15.0Hz)

この結果、pldB破壊株である Mer-11107 pldB::hyg 株はプラジエノライド B を生産せずに、ME-265 を生産していることが確認された。すなわち、上記方法により、ME-265 を製造、取得することができた。

実施例 13 : プラジエノライドの 7 位アシル化酵素遺伝子 (pldC) 破壊株の作製

実施例 9 で決定されたプラジエノライドの生合成に関連する DNA を含む約

75kb の塩基配列（配列番号 1 参照）より、図 1 に示された生合成経路でブラジエノライドが生合成されることが明らかとなった。そこで、そのうちの 7 位アシル化酵素遺伝子 *pldC* のみを破壊することで、ブラジエノライドの 7 位脱アシル体（ブラジエノライド B<sub>12</sub>）を生産する株を取得可能と考え、以下の方法で *pldC* 破壊株を作製した。

配列番号 1 記載の塩基配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 18、22、23 および 24 に示す塩基配列からなる 4 種のプライマー、即ち、*pldB-L-Bgl12F*、*pldC-L-Hind3R*、*pldC-R-Hind3F* および *pldC-R-Bgl12R* を合成した。

*pldB-L-Bgl12F*: 5' -GGGAGATCTAGAGGCGGTTACCTCTACGAGTA-3' （配列番号 1 8）

*pldC-L-Hind3R*: 5' -GGGAAGCTTCCAGTCTCGTGTCTACCAA-3' （配列番号 2 2）

*pldC-R-Hind3F*: 5' -GGGAAGCTTAGGCCCGTTGGAGAAGCTGTT-3' （配列番号 2 3）

*pldC-R-Bgl12R*: 5' -GGGAGATCTGCAGCCTCATCCTACCGAGCTGAA-3' （配列番号 2 4）

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

（PCR 反応液組成）

滅菌精製水	30 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
<i>pldB-L-Bgl12F</i> または <i>pldC-R-Hind3F</i> (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
<i>pldC-L-Hind3R</i> または <i>pldC-R-Bgl12R</i> (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

（反応温度条件）

95°C 3分

(98°C 20 秒, 63°C 4 分) 30 サイクル

68°C 5分

この反応の結果、*pldB-L-Bgl12F* と *pldC-L-Hind3R* を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 64756 から塩基 67220 を含む約 2.5kb の DNA 断片（DNA 断片 L2）が

増幅され、pI dC-R-Hind3F と pI dC-R-Bgl2R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 68106 から塩基 71112 を含む約 3.0kb の DNA 断片 (DNA 断片 R2) が増幅された。DNA 断片 L2 及び R2 を QIAGEN PCR purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 BglIII と HindIII で消化した。

制限酵素 BglIII と HindIII で消化した DNA 断片 L2 及び R2 と、制限酵素 HindIII で消化した 2.3kb のハイグロマイシン B 耐性遺伝子 (pHP45omegahyg : Gene 190, 315-317, 1997 由来。以下 hyg と略記することがある)、及び制限酵素 BamHI で消化したシャトルベクター pKU253 (図 3 参照)、の計 4 者を DNA ligation kit ver. 2.1 (宝酒造社) で連結した。こうして DNA 断片 L2 と R2 の間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された形の約 7.8kb の DNA 断片が、pKU253 に挿入された約 23.8kb のプラスミド pKU253-L2-hyg-R2 が構築された。

得られた pKU253-L2-hyg-R2 を、接合大腸菌 S17-1 ヘエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-L2-hyg-R2 株を得た。得られた S17-1/pKU253-L2-hyg-R2 株を、25  $\mu$ g/ml のカナマイシンおよび 100  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む LB 培地 (1% バクトトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製すると同時に進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptone-Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/pKU253-L2-hyg-R2 株供与菌懸濁液 500  $\mu$ l を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10  $\mu$ l と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-L2-hyg-R2 形質転換株を得た。

得られた pKU253-L2-hyg-R2 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。pKU253-L2-hyg-R2 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当

に希釈した懸濁液を、200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地 (0.4%酵母エキス、1%麦芽エキス、0.4%溶性デンプン、2%寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30℃で4日間培養した。ハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地および 200  $\mu$ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植えかえ、30℃で2日間培養した。

培養後、ハイグロマイシン B 耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択した。得られた菌株は、ゲノム中の pldC 遺伝子内の 886bp (配列番号 1 の塩基 67221 から塩基 68105) を欠失し、その間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された pldC 破壊株であり、Mer-11107pldC::hyg 株とした。

実施例 14 : プラジエノライドの 7 位アシル化酵素遺伝子 (pldC) 破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 13 で得られた Mer-11107 pldC::hyg 株の凍結種母 200  $\mu$ l を、種母培地 (溶性でんぷん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 $K_2HPO_4$  0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.25%、 $CaCO_3$  0.3% pH 無調整) 20ml に植菌し、25℃で2日間培養した。

得られた種母培養液の 300  $\mu$ l を、本培養培地 (スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 $\beta$ -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$  0.1% pH7.5) 30ml に植菌し、25℃で4日間および5日間培養した。

培養終了後、得られた培養液 25ml に同量のアセトニトリルを加えて抽出した。その抽出液の一部を分取しアセトニトリルで5倍量に希釈し、下記の条件にて HPLC でプラジエノライド B 及びプラジエノライド B<sub>12</sub> の量を測定した。測定結果を表 3 に示す。

(HPLC 分析条件)

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm×50mm 3  $\mu$ m)

移動相 (容量%) : 45%~55% メタノール (0~5 分)

55%                      メタノール (5~13 分)

55%~70% メタノール(13~17 分)

70%           メタノール(17~35 分)

45%           メタノール(35~40 分)

流速: 1.2ml/分

検出: UV240nm

インジェクション容量: 10  $\mu$ l

カラム温度: 40℃

分析時間: 35 分

保持時間: プラジエノライド B<sub>12</sub>; 16 分、プラジエノライド B; 12 分

表 3

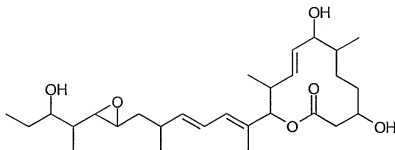
Mer-11107 pldC::hyg 株	プラジエノライド B <sub>12</sub> (mg/L)	プラジエノライド B(mg/L)
4 日培養 (96hr)	190.3	0.0
5 日培養 (120hr)	252.9	0.0

実施例 15: プラジエノライド B<sub>12</sub> の単離精製と構造確認

実施例 14 で得られたアセトニトリル抽出液をろ過し、更に水 10ml 及びアセトニトリル 10ml にて洗浄した。ろ液を酢酸エチル 40ml にて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣 91.4mg を TLC (薄層クロマトグラフィー、Merck 社製 Art. 5744 展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=10:50) にて精製し、プラジエノライド B<sub>12</sub> (Rf=0.46, 3.1mg) を得た。

- 分子量: 478, ESI-MS  $m/z$  501 (M+Na)<sup>+</sup>, 477 (M-H)<sup>-</sup>
- <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz):  $\delta$  ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)): 0.89 (3H, d, J=6.7Hz), 0.90 (3H, d, J=7.1Hz), 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.07 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.08 (3H, d, J=6.8Hz), 1.16-1.26 (2H, m), 1.27-1.36 (1H, m), 1.41-1.67 (7H, m), 1.74 (3H, d, J=1.1Hz), 2.42 (1H, dd, J=5.4, 14.2Hz), 2.44-2.58 (2H, m), 2.56 (1H, dd, J=3.5, 14.1Hz), 2.65 (1H, dd, J=2.3, 8.2Hz), 2.72 (1H, dt, J=2.3, 6.0Hz), 3.51 (1H, dt, J=4.4, 8.6 Hz), 3.57 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.72-3.79 (1H, m), 5.00 (1H, d, J=10.7 Hz), 5.30 (1H, dd, J=9.7, 15.1Hz), 5.46 (1H, dd,

J=9.5, 15.0 Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 15.1 Hz), 6.07 (1H, d, J=10.9 Hz), 6.32 (1H, dd, J=10.9, 15.1 Hz)



プラジエノライド B<sub>12</sub>

この結果、pIdC 破壊株である Mer-11107 pIdC::hyg 株は、プラジエノライド B を生産せずにプラジエノライド B<sub>12</sub> を生産していることが確認された。すなわち、上記方法によりプラジエノライド B<sub>12</sub> を製造、取得することができた。

実施例 16 : プラジエノライドの 18, 19 位エポキシ化酵素遺伝子 (pIdD) 破壊株の作製

実施例 9 で決定されたプラジエノライドの生合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列 (配列番号 1 参照) より、図 1 に示された生合成経路でプラジエノライドが生合成されることが明らかとなった。そこで、18, 19 位エポキシ化酵素遺伝子 (pIdD) を破壊し、その下流の 7 位アシル化酵素遺伝子 (pIdC) の発現を抑えることで、プラジエノライドの 7 位脱アシル、18, 19 位オレフィン体 (プラジエノライド Z) を生産する株を取得可能と考え、以下の方法で pIdD 破壊株を作製した。

配列番号 1 記載の塩基配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 25、26、27 および 28 に示す塩基配列からなる 4 種のプライマー、即ち、pIdD-L-Bgl2F、pIdD-L-Hind3R、pIdD-R-Hind3F および pIdD-R-Bgl2R を合成した。

pIdD-L-Bgl2F: 5' -GGGAGATCTAGACCTGTCCATGGATCTGGAAAC -3' (配列番号 25)

pIdD-L-Hind3R: 5' -GGGAAGCTTCGGATCGTCTTCGAGACCCCTT -3' (配列番号 26)

pIdD-R-Hind3F: 5' -GGGAAGCTTGTGGGTGCCCTTTCTGACTT -3' (配列番号 27)

pIdD-R-Bgl2R: 5' -GGGAGATCTGCAGGAGGAGCTGCTCGGGCTGAA -3' (配列番号 28)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	30 $\mu$ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 $\mu$ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 $\mu$ l
p1dD-L-Bgl2F または p1dD-R-Hind3F (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
p1dD-L-Hind3R または p1dD-R-Bgl2R (50pmol/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ $\mu$ l)	1 $\mu$ l
LA Taq polymerase (5u/ $\mu$ l, 宝酒造社)	1 $\mu$ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 4 分) 30 サイクル

68°C 5 分

この反応の結果、p1dD-L-Bgl2F と p1dD-L-Hind3R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 65700 から塩基 68368 を含む約 2.7kb の DNA 断片 (DNA 断片 L3) が増幅され、p1dD-R-Hind3F と p1dD-R-Bgl2R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 69514 から塩基 71951 を含む約 2.4kb の DNA 断片 (DNA 断片 R3) が増幅された。DNA 断片 L3 及び R3 を QIAGEN PCR purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 BglIII と HindIII で消化した。

制限酵素 BglIII と HindIII で消化した DNA 断片 L3 及び R3 と、制限酵素 HindIII で消化した 2.3kb のハイグロマイシン B 耐性遺伝子 (pHP45omegahyg : Gene 190, 315-317, 1997 由来。以下 hyg と略記することがある)、及び制限酵素 BamHI で消化したシャトルベクター pKU253 (図 3 参照)、の計 4 者を DNA ligation kit ver. 2.1 (宝酒造社) で連結した。こうして DNA 断片 L3 と R3 の間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された形の約 7.4kb の DNA 断片が、pKU253 に挿入された約 23.4kb のプラスミド pKU253-L3-hyg-R3 が構築された。

得られた pKU253-L3-hyg-R3 を、接合大腸菌 S17-1 ヘエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-L3-hyg-R3 株を得た。得られた S17-



1/pKU253-L3-hyg-R3 株を、25  $\mu$ g/ml のカナマイシンおよび 100  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む LB 培地 (1% バクトトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptone Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/ pKU253-L3-hyg-R3 株供与菌懸濁液 500  $\mu$ l を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10  $\mu$ l と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-L3-hyg-R3 形質転換株を得た。

得られた pKU253-L3-hyg-R3 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。pKU253-L3-hyg-R3 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当に希釈した懸濁液を、200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地

(0.4% 酵母エキス、1% 麦芽エキス、0.4% 溶性デンプン、2% 寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°C で 4 日間培養した。ハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200  $\mu$ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地および 200  $\mu$ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植えかえ、30°C で 2 日間培養した。

培養後、ハイグロマイシン B 耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択した。得られた菌株は、ゲノム中の pldD 遺伝子内の 1146bp (配列番号 1 の塩基 68369 から塩基 69513) を欠失し、その間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された pldD 破壊株であり、Mer-11107 pldDC::hyg 株とした。

実施例 17: プラジエノライドの 18, 19 位エポキシ化酵素遺伝子 (pldD) 破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 16 で得られた Mer-11107 pldDC::hyg 株の凍結種母 200  $\mu$ l を、種母

培地（溶性でんぷん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 $K_2HPO_4$  0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.25%、 $CaCO_3$  0.3% pH 無調整）20ml に植菌し、25℃で2日間培養した。

得られた種母培養液の 300  $\mu$ l を、本培養培地（スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 $\beta$ -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$  0.1% pH7.5）30ml に植菌し、25℃で4日間および5日間培養した。

培養終了後、得られた培養液 20ml に同量のアセトニトリルを加えて抽出した。その抽出液の一部を分取しアセトニトリルで5倍量に希釈し、下記の条件にてHPLCでブラジエノライドB及びブラジエノライドZの量を測定した。測定結果を表4に示す。

（HPLC 分析条件）

分析装置：Shimadzu HPLC 10Avp

カラム：Develosil ODS UG-3 (4.6mm×50mm 3  $\mu$ m)

移動相（容量%）：45%～55% メタノール(0～5分)

55%           メタノール(5～13分)

55%～70%   メタノール(13～17分)

70%           メタノール(17～35分)

45%           メタノール(35～40分)

流速：1.2ml/分

検出：UV240nm

インジェクション容量：10  $\mu$ l

カラム温度：40℃

分析時間：35分

保持時間：ブラジエノライドZ；20分、ブラジエノライドB；12分

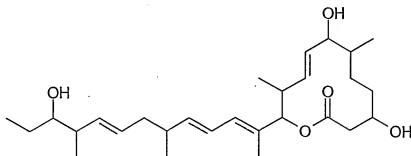
表 4

Mer-11107 pldC::hyg 株	ブラジエノライド Z (mg/L)	ブラジエノライド B (mg/L)
4 日培養 (96hr)	676.9	0.0
5 日培養 (120hr)	695.8	0.0

## 実施例 18 : プラジエノライド Z の単離精製と構造確認

実施例 17 で得られたアセトニトリル抽出液をろ過し、更に水 10ml 及び酢酸エチル 10ml にて洗浄した。ろ液に飽和食塩水 40ml 及び酢酸エチル 90ml を加え抽出し、飽和食塩水 50ml にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を TLC (薄層クロマトグラフィ、Merck 社製 Art. 5744 展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=10:50) にて精製し、プラジエノライド Z (Rf=0.59, 22.8mg) を得た。

1. 分子量: 462, ESI-MS  $m/z$  485 (M+Na)<sup>+</sup>, 461 (M-H)<sup>-</sup>
2. <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz):  $\delta$  ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)): 0.89 (3H, d, J=6.8Hz), 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8Hz), 1.01 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.07 (3H, d, J=6.8Hz), 1.17-1.37 (3H, m), 1.49-1.67 (4H, m), 1.73 (3H, d, J=1.0Hz), 2.04 (2H, dd, J=6.8, 6.8Hz), 2.07-2.15 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J=5.3, 14.1Hz), 2.50-2.59 (1H, m), 2.55 (1H, dd, J=3.4, 14.1Hz), 3.16-3.22 (1H, m), 3.57 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.72-3.79 (1H, m), 5.00 (1H, d, J=10.7Hz), 5.17-5.43 (3H, m), 5.46 (1H, dd, J=9.5, 15.0Hz), 5.64 (1H, dd, J=7.8, 15.1Hz), 6.05 (1H, d, J=10.8Hz), 6.21 (1H, dd, J=10.8, 15.1Hz)



プラジエノライド Z

この結果、pldD 破壊株である Mer-11107 pldDC::hyg 株は、プラジエノライド B を生産せずにプラジエノライド Z を生産していることが確認された。すなわち、上記方法によりプラジエノライド Z を製造、取得することができた。

## 請求の範囲

1. プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする少なくとも1個の領域を含んでなる単離された純粋な DNA。
2. プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする全ての領域を含んでなることを特徴とする、請求項1記載の DNA。
3. プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドが、ポリケチド合成酵素、6位水酸化酵素、7位アシル化酵素、18, 19 位エポキシ化酵素および転写調節因子から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする、請求項1または2記載の DNA。
4. ストレプトマイセス (*Streptomyces*) 属に属する微生物に由来することを特徴とする、請求項1 から3までのいずれかに記載の DNA。
5. 以下の(1)項から(5)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選択された少なくとも1個の塩基配列を含んでなる、請求項1記載の DNA。
  - (1) 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列、
    - (a) 配列番号1の塩基8340から塩基27935までの連続した塩基配列
    - (b) 配列番号1の塩基28021から塩基49098までの連続した塩基配列
    - (c) 配列番号1の塩基49134から塩基60269までの連続した塩基配列
    - (d) 配列番号1の塩基60269から塩基65692までの連続した塩基配列
    - (e) 配列番号1の塩基65707から塩基66903までの連続した塩基配列
    - (f) 配列番号1の塩基68160から塩基66970までの連続した塩基配列
    - (g) 配列番号1の塩基69568から塩基68270までの連続した塩基配列
    - (h) 配列番号1の塩基72725から塩基70020までの連続した塩基配列
    - (i) 配列番号1の塩基1から塩基74342までの連続した塩基配列
  - (2) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列を含むDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNAと有する塩基配列
  - (3) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列との相同性が70%以上である塩基配列

(4) (1)項から(3)項までのいずれかの項で定義されたいずれかの塩基配列と、  
相補的な塩基配列

(5) 遺伝暗号の縮重のため、(1)項において定義された塩基配列を含む DNA と  
ストリンジェントな条件下でハイブリダイズしないが、(1)項から(3)項までの  
いずれかの項で定義された塩基配列と同じアミノ酸配列をコードする塩基配列

6. 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から  
選択された少なくとも1個の塩基配列を含んでなる、請求項1記載の DNA。

- (a) 配列番号1の塩基 8340 から塩基 27935 までの連続した塩基配列
- (b) 配列番号1の塩基 28021 から塩基 49098 までの連続した塩基配列
- (c) 配列番号1の塩基 49134 から塩基 60269 までの連続した塩基配列
- (d) 配列番号1の塩基 60269 から塩基 65692 までの連続した塩基配列
- (e) 配列番号1の塩基 65707 から塩基 66903 までの連続した塩基配列
- (f) 配列番号1の塩基 68160 から塩基 66970 までの連続した塩基配列
- (g) 配列番号1の塩基 69568 から塩基 68270 までの連続した塩基配列
- (h) 配列番号1の塩基 72725 から塩基 70020 までの連続した塩基配列
- (i) 配列番号1の塩基 1 から塩基 74342 までの連続した塩基配列

7. 請求項1から6までのいずれかの請求項に記載された DNA によりコード  
されるポリペプチド。

8. ポリペプチド合成酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載の  
ポリペプチド。

9. 配列番号2、3、4または5記載のアミノ酸配列またはその部分配列  
を有することを特徴とする、請求項8記載のポリペプチド。

10. 6位水酸化酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリ  
ペプチド。

11. 配列番号6記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを  
特徴とする、請求項10記載のポリペプチド。

12. 18, 19位エポキシ化酵素活性を有することを特徴とする、請求項7  
記載のポリペプチド。

13. 配列番号8記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項12記載のポリペプチド。

14. 転写調節因子活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

15. 配列番号9記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項14記載のポリペプチド。

16. 7位アシル化酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

17. 配列番号7記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項16記載のポリペプチド。

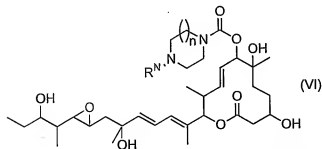
18. 請求項1から6までのいずれかの請求項に記載されたDNAを担持する自立複製性または組み込み複製性の組み換えプラスミド。

19. 請求項1から6までのいずれかの請求項に記載されたDNAを保持する形質転換体。

20. 請求項19記載の形質転換体を培地で培養し、その培養液からプラジエノライドを採取することを特徴とする、プラジエノライドの製造方法。

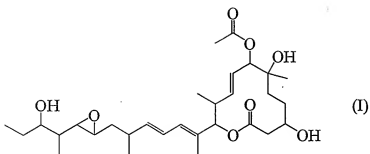
21. プラジエノライドがプラジエノライドBである、請求項20記載の製造方法。

22. 式(VI)

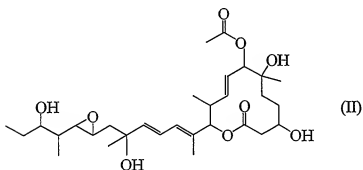


[式中、R<sup>n</sup>は、低級アルキル基または環状の低級アルキル基を示し、nは、1または2を示す]で表されるプラジエノライドD誘導体を製造方法であって、

(1) 請求項20または請求項21に記載の製造方法によって得られる式(I)

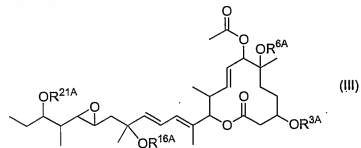


の化合物（ブラジエノライド B）の 16 位に水酸基を導入して、  
式（I I）



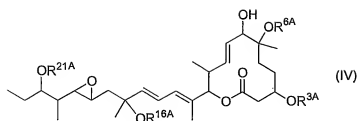
の化合物（ブラジエノライド D）に変換する工程、

（2）式（I I）の化合物の 3、6、16 及び／または 21 位の水酸基に適宜  
保護基を導入して、式（I I I）



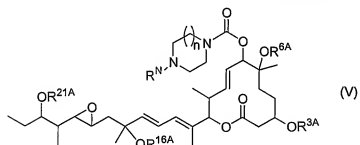
の化合物[式中、R<sup>3A</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>16A</sup>およびR<sup>21A</sup>は、水素原子または水酸基の保護  
基を示す（ただし、R<sup>3A</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>16A</sup>およびR<sup>21A</sup>は、同時に水素原子を示さな  
い）]に変換する工程、

（3）式（I I I）の化合物の 7 位のアセチル基を脱離させることにより、  
式（I V）



の化合物[式中、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ および $R^{21A}$ は、前記の意味を有する]に変換する工程、

(4) 式 (IV) の化合物の7位に置換基を導入して、式 (V)



の化合物[式中、 $R^N$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ および $R^{21A}$ は、前記の意味を有する]に変換する工程

および(5) 式 (V) の化合物の保護基を脱離させる工程を含む製造方法。



図 1

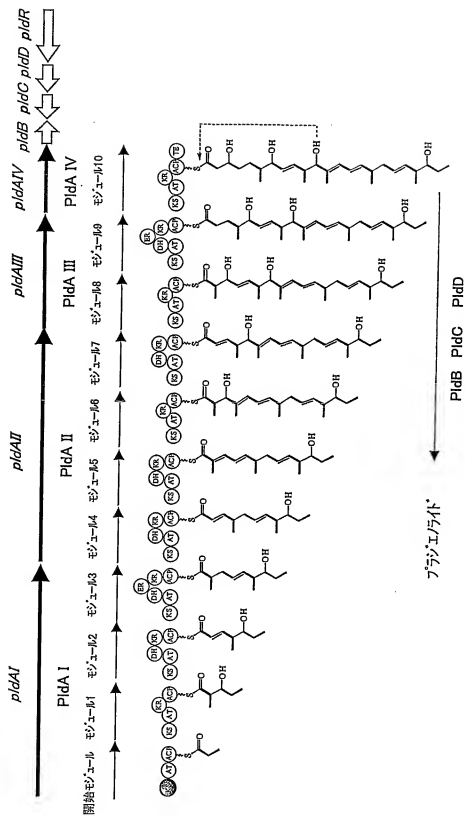
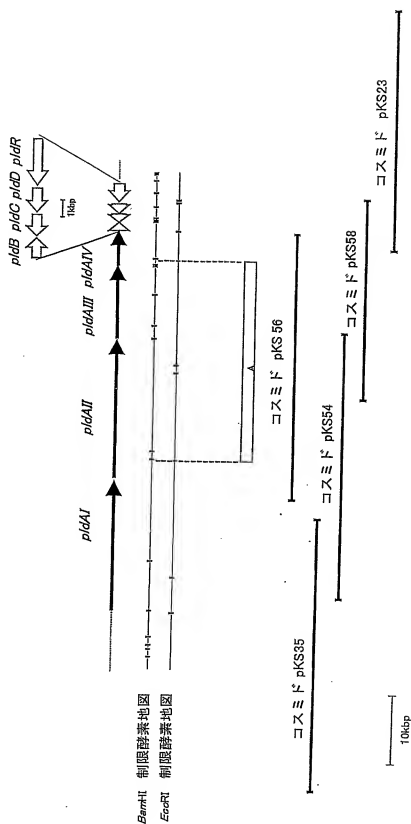
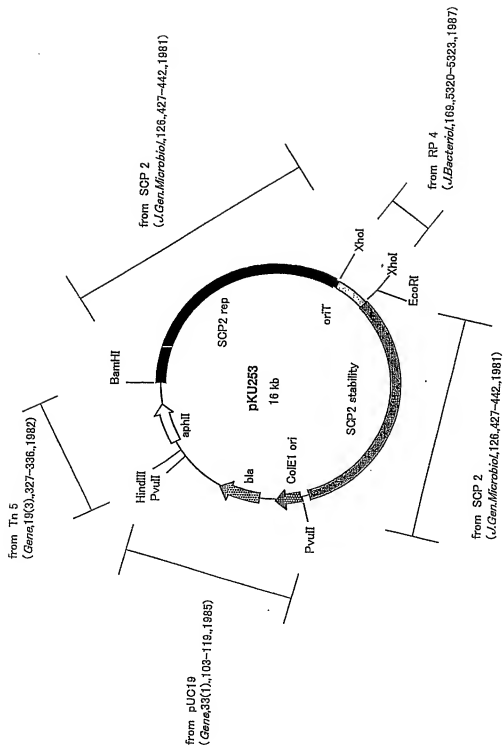


図 2



3



## SEQUENCE LISTING

<110> MERCIAN CORPORATION  
Eisai Co., Ltd

<120> The DNA encoding the polypeptides which are involved in biosynthesis  
pladienolides

<130> 05047PCT

<160> 28

<210> 1

<211> 74342

<212> DNA

<213> Streptomyces sp.

<400> 1

cgattttgca	ccttgtccat	cgctgggtgt	gtgaggcatg	ctctatttgg	aacataaaac	60
ctctgaacct	ttaagaggtt	atggcggagg	ctttcgacgc	gacacgaggg	agaagcggat	120
gagaatcgtg	gggattcacc	gggagggcgc	aggcatagag	gtggcccgcc	tgctcgacga	180
cgggcgccgg	gcagctgtgc	tggcccccct	cgaagtcttc	tggcccgacg	ccaccggcca	240
ctgtccgcgc	ggggacggtg	gaccagtcgt	ccgggtgtcc	cgsgtggagc	tgttaccacg	300
ggttcttccg	gacgcgcggg	tgatctgcac	cgggctaac	tacctcaagc	atgtggccga	360
gggaacctac	gcgcaccagg	aagtccccga	gcaccccacg	ctgttcgccc	gctggacacg	420
gtcgctgacc	gtggacggag	ccgaggtccc	gggtccctcg	gacgagggcg	ggctggactg	480
ggagggtagg	gtggtggcct	gggtggggcg	accatctgtg	gacgccacgc	cgsgaggagg	540
gctgaccggc	gtcatcgect	actccctctt	caacgacctc	acctccggcg	gggctcagaa	600
gctcacctct	cagtgagccc	tgggcaagaa	cggggacaac	tccggcccg	tcggggcgat	660
gggtgcggct	gcccgaagtg	gcgacctcgc	cggaggcgctg	cgsgtacaga	ccggggctaa	720
cgggggagac	atgcaggatg	gcagcacgga	cgagatggct	tacaccgtgg	gtgacacgct	780
cgcgacatct	tcccgacctt	tcatctctgc	tcccggcgac	ctgctggcga	cgggcacccc	840
gtccggagtc	ggctacgccc	ggaccccacc	gcagctccctg	cagccgggag	acgtctgtga	900
gggtggaggtc	gaacggctcg	gcgtgctcgc	caaccccgtg	gtgtcaacg	acgcccggtc	960
gcgcgcaccc	aagtgaggag	gcaagaggct	ccgcgcctcg	ccgggaagc	cggtgtctcg	1020
ccctcggccc	cacgcgccag	gacacacctg	gtcaccgtcc	tgcctcgccc	ggtctctcgg	1080
tggggcaccg	ttgacctgtg	tcaaggacta	caccgagaa	cagaagccgc	cgagctagc	1140
cgggcccgat	cgtsggagca	tccgaagcgc	aggcgccggc	gctcccgccc	gccttgtcta	1200
ggatagctgt	ctctccggcg	gtgaacgccc	ggggttctct	gcacggctag	gctgagactt	1260
ctctcacatg	gggagttcag	tcgttggccc	gatctcggcg	cgagccggct	accggccggc	1320
agggtctgaa	cggcgaaatc	acgtactctt	ccacgagcgg	attacggctg	cgagcagcaa	1380
aggtcggaga	ccagggggcg	gctcgggccg	gggattaggg	gtaggggtgg	ctgatgtgtg	1440
gctggccccc	ggcggtggcc	aggacgttgt	cagggaagcg	ggagccggcg	acgtagtggc	1500
ggcccttggg	ctgcccacc	gccgtcagca	gctccgcttt	ggtcagggcc	tgcaggtccc	1560
gtgtggcgct	ctgggttgtt	aggcgctcgg	ctcgctcata	gcgcgagcgg	cgaaaccggc	1620
ccaccatcgc	caactcgtcg	agcgcggtga	tctgcgcgtc	ggatgattcc	aggctgtcgg	1680
cgcgctccat	gagctgcctc	cagcagtcgt	tggagcggtc	gacgcggcgc	tgcacccgct	1740
gggtctcgtg	gtgtatggcg	cagcaggtga	agcggaatca	cgcccggtg	tcgcgcttcg	1800
gtgagttagc	cggggccggc	acctcgcgca	gcgcttgtta	gtatctccag	gtgttggccc	1860
gcattcccg	ccactctctg	atggagagga	actccggcgc	cagcacttcg	ccccggcgga	1920
tgcacgcgct	ctgcaggagc	cgggacatcc	gccccctccc	gtccgaccac	gggtggatct	1980
tcaccaggtt	caggtctgcc	atcgccggcc	gcaccaggac	gtggggctcc	aggctccgct	2040
cgttgagcca	gtccaccatg	tcgcccata	ggcccggcag	caggtcgggc	tcggggcctt	2100
cgtagtcggc	ggcgagctga	tcgcccgggg	cggtgatcgg	gatccagatg	cgacggcact	2160
ggcccgccag	ccgcagcctga	tgtgtgtggc	cttcgagcat	ccagtgacgc	gagttgagca	2220
actccttctt	gtagctgaag	tgcctacagt	cgctcaggga	ctggatgtag	ggcatcgctt	2280
gctgttagcg	cagcgctcgc	gccttgttct	ccctgctggc	atccacggga	tcgcgttcgc	2340
gcttcatatg	gtccgcgaca	tcttgcgat	cgacttgata	accttcgatg	gtgttggacg	2400
ccgcgatcgc	ctggggcctg	agcgctttgc	gcagatccctg	cgctccattc	gttgggcacct	2460
gtgcacggc	gtggcccgacg	tgtcctctga	gggaattgat	ctcttcagg	accggcggtt	2520
gctcggtgtt	gaggtgagcg	gtctgataca	gcataagtga	atgatacctg	actcctatca	2580

ttccttcaac	gctgcggctt	caicaccgtc	cgctccagat	gaacatgaac	tgcgccagct	2640
cgacgagcag	ggccaccggc	ctgcgcagcc	acgtctggta	ctgatcaaca	caccagagct	2700
acgagttagt	ctgcaggact	ggatggagtg	acagcgagcg	cggggcagcg	aagcaggtcg	2760
cgcgaccacg	taacggagcc	cggaaccgga	gctgagcacc	ggtagcttc	ggaccggctg	2820
gactgccttc	agctacaaca	tcgagaacag	ctggccgagc	tigcccggag	ccggcggcgc	2880
ggatcacgtc	cgccgttgtt	gcsagggggc	cgccgcgttc	ggcgggtgct	tcgaccggca	2940
gcccccaag	tigtgagcgc	acgcggcggt	ccggacgttg	gcacgttcgc	gattccggaga	3000
cgaggggtga	gccaaagccg	cgggatcacg	ccggccgcga	tgtgtcctac	cagcgcttgc	3060
cgatgttgag	gctggcgagc	gatlccctca	gcttcgggta	gctcgacggg	caggcagccg	3120
cttgcccgga	gctcctgttg	ggggcggttg	agcgagtggt	gccccgcgac	cgggcagccg	3180
ccaggaactc	gtgcgaccaa	aagactcttc	gtctcaactg	gtctcacaca	tctctcaca	3240
acgagagcgc	acggggagcag	cgagagaacct	ctgacctgga	caittcgctgt	cgccacggac	3300
cacggcgagc	caggtagaca	ttacataggc	taggactcga	ttctagtgat	caagttaaat	3360
gccccaggtg	gaggttgttt	tgtctgtttc	ccgagggctg	atacttcaca	tatttattct	3420
tggagatcgc	gcacaaggtc	gagatccact	ggatgaccgg	gcgggtctgt	gagtgctcga	3480
ttgcagaggt	cgccggccgc	cggttatcca	aggacggcgc	ctgcggatct	cagcgacggc	3540
agctggaggt	caggcgactgt	tcactggctg	ggttggcgag	ctggcgactt	gcccgaagtt	3600
gcgcctcacc	cgcggaactc	acacgcgcat	gaactgatg	tcgtaggtgt	gactccggat	3660
gagcgaggca	tgcaaacctc	acctggccga	catcaagtgg	gacctggccc	gcttcggcaa	3720
gctccatgtg	cgctcacggc	agggcgcccg	cggtctgggt	ccgcgcggag	ggatgtgtgc	3780
gctgalcaac	ggccggccac	gcattctgct	gtgtttcalt	gaggacgttc	ggggcagatt	3840
cgacgacgac	cgaccccgcc	cggttgcccc	gctgttcccc	tctgagcgca	agaaagccgt	3900
cgctctctct	cgctctgtct	cgcgacgacg	gttgcgcaac	ggcttggcgc	cccgccggga	3960
gttcgcgctt	aaaaggtgtg	gtaaaaggcg	acgagcgaaa	gtttcgtact	gaacagccaa	4020
gttcgtacga	aaggagccac	gctcgttagt	tcacgagttg	caacctcaga	cgagcagctt	4080
gcccagatcg	atccgctctt	cgccctagat	tgcaacgggt	tttccgtgta	cggttgggca	4140
gcttggctgt	tgttctgagc	atgggtgggg	accttgctga	tgtcgggggt	tggcgccagt	4200
aagtggacgc	tgttcacgag	aggttctgtc	accggttttc	caggcgcgag	ggcgccgagt	4260
cgcgcccttg	ctatatggcg	ggacttgacc	ctccgcttga	gcggagaagac	ggctggacac	4320
tggcggaaca	ggccgctcat	gtcgtctcgg	accgtattca	tcgactgtct	aaccggatcg	4380
agtgggaaag	cgatgagctc	ctggccgagt	tcgcgcgacta	cgctatggag	aacctcgccg	4440
accccgagag	ccctatgttg	gacgacacgc	gcttctgaaa	gaagggggacc	gcttcggcga	4500
ggggccggcg	ctagactctc	gggacccggc	ggggctgtat	ttcaattact	gctcgttgaa	4560
cggtgttttg	cgggacaatg	agatgtgact	cgccgcacgc	cgctcggcgc	ctcagtttgt	4620
gctttgaggg	cgaaagtcca	tcagtttctt	ccccatctcg	atgagcggcg	cgctcggatc	4680
tacttggcca	cggaaggccc	cgcgcttggc	cagcggggga	tcacgctggt	ggccaccgct	4740
tcggcgccca	gtgcggccac	calcgacagc	gggattcgcc	agctgtccgg	gcacacttgc	4800
ccggctcggg	ggatccggcg	tcggggagcc	ggccgcaagc	cggtcacggt	caccgacccc	4860
ggttgtctgc	cgcgcttga	agctctgatt	gagccgcaca	ccccggcgca	tcggctgtct	4920
ccatttgctgt	ggaccacgct	ctcgctcgcg	tccttggcct	cgscgcgtag	cactcaeggc	4980
caccccgctca	cgcgggcgac	gctcgagcgc	ctgctacatg	ccctgggata	cagctctcag	5040
ggcaccgcga	agacacggga	agggggcagt	catcccgacc	gggaigtcta	gttcacgac	5100
atacaacgca	ccgcggcgga	cttctctgaa	gacaacacgc	cggtgatcag	gctcgacacc	5160
aaggccaagg	agtggtctcg	caaacgcgac	cgacccggac	gcaccttgcg	accgggcaag	5220
aacctatctc	gtgtggactg	ccacacgttc	accaccagtg	accagcaggt	agccatcccc	5280
tacgggattc	acgatatcgc	tcgcaacacc	ggcttgggtca	agctcgggac	cgaccacgac	5340
acggcgaggt	tcgggttgga	atccatccgc	cgctgttgtt	agcagcagcg	acgcggccgc	5400
caccggcgac	cgcgccgact	gctcatcacc	cgcgactcgc	gtgtttcaaa	cgacccccgc	5460
cgcttggagct	gggaagaagca	ctcgcgcgc	ttggcccttg	aaagcgagct	cgagatcacg	5520
gtctggcaat	tcgccaccgg	aaatctgaag	tggaaacaaga	tcgaacacgc	gatgttctgc	5580
cacattcaccg	cgaaactggc	cggcaggccc	ctgaccagct	accaggtctgt	catcgagacc	5640
atcgccgcca	cgaccacttg	caccgggctc	agcatcgccg	ccgaactcga	caccggccga	5700
tacgacttgg	gcaccaaggt	cccaccggcc	gagtttcaag	ccctggcaat	cgaccaccac	5760
accttccagc	ggcacttgaa	ctacacccgt	gcaccacttc	caccccggct	ccggcggcgc	5820
gcacgagcgc	gacacacgac	gcaccccgcc	ctgaccacga	tgtctacaga	ccggccgctt	5880
acccggatct	cagctctcgc	cttcgaccac	ctggtcgcca	tctcggaacc	gtacttggac	5940
gtctggcggc	ggcgcgactt	ccaacgacgc	ttccaccgcc	cacgagctta	ctctccaccg	6000
cagaccagca	gctctgacca	ctaccaccgc	ctgctgaccg	ccctgtttag	ccggcccgaa	6060
cgcttaccga	gcacactgct	ggccccagct	ctgaacgttc	ggcgaccata	tttgtccaac	6120
cagtttcaag	acggccaccg	ctctctggag	ctgcaccgca	tcgggttacc	ctctgtatct	6180
ggagcccgcc	cccgcacctt	cgcccaacta	caagcccgcc	taccgcca	cgacgacacc	6240

cgcacagatc	aactctgaca	gttattcaga	cacaggcccc	cgggcggatc	gagaaactccc	6300
aggttcggct	ctacctggtc	taggcaggtg	cccggggcca	cgcggcgggt	gaccgggaac	6360
tgatctgccc	ccgttccgtg	accttgtagc	agggccgctg	caggcgccgg	gggctcggcg	6420
aggacatcgt	cttcggccac	agggccggag	tggcccgac	gaigatcgaa	ggctttcttg	6480
acgcccggaca	ccacgtgggc	tgggtcgtcg	gcgacgaggt	ctacggcgcc	aaccggaagc	6540
tgcgatctgc	gcctggagta	cggcgccctc	gctatgtctt	cgggttggcc	tgtctggccc	6600
aagtcaccac	caaggcagcg	aagttccgag	ccgacacgct	ggcgccgaag	gtaccgaagc	6660
gggcccggaca	gaagctgtcg	gcaggcgccg	gagccaaggg	caaccgcttc	tacgactggg	6720
ccgtctgtgc	ccctggcgag	ccggccccc	gccaccggga	gctgctgcat	cgccgcaagc	6780
ccgcgacccg	tgaactggcc	tactaccgat	gccactccac	ctcaccggct	ccgctcgcca	6840
ccctggctag	ggttggcgga	tacgggtggc	gggtggagga	gacattccag	accgagaagg	6900
gcttggccgg	cttggacgag	caccagcttc	ggcctctacc	ctcttgggsc	cgttggggca	6960
ccctccgcat	gcctggccac	gccttccctc	ccgtctgtcg	cggcgacgaa	cacaccggcc	7020
cgacccccga	cgacctcatt	ccgctgacct	gcacacgagat	ccagcacctg	ttcttcggcg	7080
tctctgtcca	ggcctgtctc	aactgtcgcc	accgctctgc	ctgttccgag	tggagacgac	7140
gctatcaagc	ccgatcacgc	accagtctact	accggcgaca	agccgcaact	cagacatgaa	7200
gctcagatct	tacagctgga	gtattaggtc	cccgaaacac	aaccggggag	agtcctaatg	7260
gggtcctact	tctgtatcgt	ccagcaaaat	tggaggggaa	cgatattcga	ctcgcatcag	7320
cttacggtcg	gagcatatta	cgaccaggtc	aatgaattgc	tcgcccgcat	gcattctcag	7380
gcgggagctc	gtcggggggg	cgagggtctg	tatgatgtcg	ttgacatcgg	ccgcatctgt	7440
galtgcccgt	agcggagtgc	gtgttccgtc	acagatcagg	tgggtctgtc	tgcgggtctt	7500
cgccggcgctg	accggcgagc	gaccggcgctc	ggcttcccc	tttcgcccgg	acatgagagc	7560
gcttcacgca	cgccgctgac	cagtctgagtt	cgccggcgcc	gttgagttcg	cgagcgcgga	7620
tgcggttgca	ccctggcttc	ctggcatcgt	tccagcgccc	gcaccgctgc	tcttcgagat	7680
ccgctcgata	gtccggccgg	gagctctacc	ttcgagccctc	ttcgagggcg	cgagcttacc	7740
gagcccgccg	ggccagcggt	actgcatcaa	ctcgatcttc	ctcgccgcta	tcccgcagca	7800
ggctcgagat	ccgtatcgac	acaccagctg	cgtggagctg	gcccacgggc	ctccggtcaa	7860
cgatgaggtg	cgtggcatcg	atctccttgc	cgctcagtag	ccgcgcgagg	cgggccggaa	7920
tccggcgaat	ggacggggct	ggggcgagcc	tgcgtggctt	cttggccgtt	caacttcgag	7980
acttggcgct	gctcttgccc	gtagccgtgt	cttgcggccc	ggcgcggtgg	ctgtccgggg	8040
ctgcccgccct	ccccggcgct	gttgcccgca	ccaggccgca	cgccacttag	cagcttgacc	8100
cgccggagact	gcagcagggc	gccttctgta	ccgaactcgt	cttgaggcgta	cgggcttacc	8160
aagctcttcc	gttgtctccc	agacctctct	gggaagatca	ataggggccc	gtaaaagggg	8220
gttgggggtt	gaaaaagggg	gggtattcaa	aaataggctg	agtcgctg	aaaaactttg	8280
agaccggctg	gaacgggtgt	agctgaatga	ctgaatcgaa	tgaattcacg	tccgaagcgg	8340
tgctcagttg	ggctgatgat	gcaatagcca	tcatggcat	gttttggcgg	ctcccgcgag	8400
cagtcatact	tcaggagttc	tgggaacttc	tgaggaaatg	tgagagcggg	attaccgagg	8460
tgcggcccca	cggttgggac	gcgaactccc	ttcttcgatg	ggaaaggctc	acggccggcg	8520
cgatgaatac	acgttggggc	gggtttcatc	acggcgctga	ccagttcgac	ccggcgcttc	8580
tgggatactc	ctcccgcgaa	cggttgccca	tggatcccca	gcacggcttc	gtacttgagc	8640
ttagcttggga	ggcccttggg	gacgcgcgaa	tcgtcccgga	gcgccttcgc	cacaccgctc	8700
cggtgtctct	ctcgccgcgc	atctgggacg	actacgcatc	atgatgagc	ggccagggcc	8760
ggaagcgggt	gacccatcac	accgtgacgg	gtacgcaccg	cagcatcatt	gcccaaccgg	8820
tgtctgtacg	cttcggccca	caggggccga	gcatggcggt	ggactccggg	cagtcgttgt	8880
cactgctctc	ctctcatctg	gcttcggaga	gcttgcgcag	gggggagctc	acgtctcgcc	8940
tggccggcgg	ggtgaattct	aaccttgttc	cggagagcac	catcgcgatg	cggaagttcg	9000
cgggcgcttc	ccccgatggc	cgctgcttca	cttctgcac	cccgcccaac	ggctacgtgc	9060
gggttggagg	ggcgcggttg	gtcttctcta	aaccgcctgc	ggacgcatc	ggcgacgagg	9120
accgcatatc	ctgtgctatc	cttggcagcg	ccgtcaacaa	cgacggttcc	gggtggaacc	9180
tgaccacccc	gaactccagc	gcgcaggcag	ctgtgctcgc	cgaggccctac	ggccgcggcg	9240
cgctggagcc	ggcccaggct	cagtagctgg	aactgcacgg	taccgggacc	ctgtctggcg	9300
accgcatgga	agccggggcc	ctcggcgccg	tgaatcggtc	cgcccgccgc	ccgggtgacc	9360
cccttgggtt	gggaltcgcg	aagaccaca	tcggccatct	ggagggccgc	cgggcgatcg	9420
cggccgtgct	caaggtctg	ctgtccatca	ggcaccggga	gctcccggcc	agttctaaat	9480
tccgcacggc	caatctcgag	attccactgg	acttccctgg	cttcgcccgt	ggcgacgagc	9540
tccatcatg	ggcgtctcgc	ggctggccga	tgtctgccc	tgtgagcgcg	tttggtgcatg	9600
ggcataccga	cgccccagcc	gggtgtgaac	aattctccgt	agcagcgccg	cagtttccgg	9660
ctccggagag	cagggcgacg	gatcaggggg	ggccggtgcc	gtgtgtgtgt	tgggttgggt	9720
cggtggcgcc	ggttgggggt	caggcgccgc	ggttgtgttc	gcatctgggg	gttccgtctc	9780
gtctcgctgc	ggtggaatgc	ggctgtgtgc	tggccacgac	tcgttccggt	gcttccgctc	9840
gtcttctgtt	ggttggcgac	gatgtggttt	acggccagag	cttcgcccgc	ctggcccgcg	9900

gttccgtgga	tcccgggggtg	gttaggggcc	ttagccagt	gagtggaag	acgggtttcg	9960
tttccccgg	tcagggttcg	cagtggtgtg	gtatggccgt	tgagctctctg	sacgggtcgg	10020
aggttttcgc	cgagcataatg	gccgcctcgc	ccaggggccct	ggaaccgttt	gtgggtctgt	10080
ccctggatcgc	ttctctcgt	caggtaggacg	gtacgttgct	actggatcgt	gtggatgtgg	10140
tcacagctgt	gctgtggggc	gtcatggct	cgctccgggg	actgtggcag	gcacatggcg	10200
ttgagcctgc	tgggtgctg	ggccactccc	aagtgagat	cgctcggct	tgcgtggcgg	10260
gtgcgtgag	cttgggaagac	ggagcccggg	tgggtgctct	tcgcagccgc	ggcatcggcg	10320
aggcccttgc	ggggcatteg	gggatgctgt	cgatagccgc	ccccgccacc	gaagtcacgg	10380
ccctgatcac	ccccgggggc	aggcagatca	ccattgccac	ggitcaacgga	ccgatctgg	10440
tgttggtcgc	aggagaccct	gagcgactcg	aggcactcgc	ggcggaactg	gagaccctgt	10500
gtctccgaca	tcgtctgcat	ccggctgact	acgcctcaca	caccctctac	gtcagggcga	10560
tccgtgaacg	gctctctgac	gacctggcag	tgatccagcc	acgtgccgcg	agcattcccg	10620
tgtctgtcac	cgtaaccggc	gcattggctcg	acaccaccgt	gatggacggc	gagtactggt	10680
accgcaacct	acgttcagacc	gtggagttcg	aagcagccac	ccgcactctc	ctcagccagg	10740
accacgccta	ctctctcgag	atcagccgcg	accgccctact	caccaccgcg	atccagggaaa	10800
ccctcgcagt	cacagacacc	gccgcctcgt	ccaccggaac	cttcgcagcg	aacgaaggca	10860
gccctcggcg	tttccagctc	gcccttgccg	aactcgtcac	ccgtggccctc	accccgact	10920
ggcccgacct	ctatcccgac	gcccggccaca	cggaactccc	cacctatccc	ttccaacggc	10980
agcacttgc	ggtcggcgacg	tcctcgtgtg	gggacggcgcc	ccggcgctcg	caaccggacc	11040
cgcccaactg	gcgagccggc	ggctcggctt	cgggccggggc	cgccgtcgat	ggggcgcgacg	11100
cgcccgcgga	gctctggct	ctgggtgctg	ccaacgtggc	ctgtgtgctc	ggttgagacga	11160
cgccggagag	tgtcgatccg	aaactgacct	tcaagcagct	cggtctcgac	tcggatctgt	11220
ccgtcagctt	ccggacacgg	ctgagctcgc	ccaccggatc	gtctctcccg	agcacagctg	11280
tgttcaacca	ccccagcccg	gaccggctcg	cccgccatct	gtccgccgag	gcgtccagcc	11340
agggtgaagg	cgccgacgac	gcggcgccga	cggttgcgcg	cgacgagccg	atcgcgatcg	11400
tgggtatggg	atgcagttac	ccggagggag	tcgctgcgcc	ggaggaactg	ttggccggctg	11460
tgcattccgg	ggggcgaatgc	atctcggct	tcaccacgga	ccgttgctgg	gacctcgagg	11520
tcattgtcga	ccgggacctt	cgccggcccg	taccgcagag	taccggcgat	cgccgggttc	11580
ttacgagggc	cggtgacttc	gacgcgggtt	tccttggcat	cagcccgccg	gagggctcgg	11640
cgatcgagcc	gcagcagcgc	ctgctctcgc	agacttctcg	ggaggccgtg	gcagggcgctg	11700
gcacatcgcc	ccgtctcctc	cacgctacgc	ggggccgggg	tttctcggg	cccatggctg	11760
aggagttagg	cccgctctct	gacgagggcg	cgagaggcta	tgagggtctc	cgcttgaccg	11820
gtggcttgac	gagcgttttg	tcggggcgcg	tggcctacag	cttggggttg	gagggacccg	11880
cggtcacctg	ggacacgcgc	tgtctgtctg	cgcttgctcg	cgctcacatg	cgccggccag	11940
ctctcgtcta	ggggcagttg	tccttgggcg	tggcagggcg	ggctcacgtt	atgtctggcg	12000
ccgggataat	cttgaggttc	agcagggcga	cgggactggc	accggacggc	cgctgcgaag	12060
cgttctcgcc	cgagagctgac	ggcacgggct	ggggccgaagg	cgctggcgct	ctgggtctgg	12120
agcggtctgc	cgacgcccgg	cgcaacggac	atccggtgct	ggcggttgta	ggcgggctcg	12180
gcatacaacca	ggacggttgc	ctgaacggcc	tgacggcacc	gaacgggctc	cgccagggagc	12240
gggtgtatccg	tgaaggccct	acggacgcag	ggctgtcttc	cgccgacgtc	gacctggttc	12300
aggcccaacc	caccggcacc	accttggttg	accgatcga	ggcgagggcc	cgatcgcgga	12360
ccctacggaca	ggggctctcg	cgggaccggc	cgctggcagt	ggggtctcgt	aagtccaaca	12420
tggccacgcg	ccaggccggca	gcccggagtg	ggggagtcac	caagacgggt	atggcttgagc	12480
gcacgcgaac	catgccccag	accttgcatg	tcgacgcgcc	gtcacccgat	gtggactgtg	12540
ctgtccggcca	ggctcggctg	ctgacggagg	cagtgccgtg	gcccggagtc	gaccaccccc	12600
ggagggcgccg	ggctctcttc	ttcgggatca	cgcgaccaca	cgctcacgtt	gctgttgagc	12660
agccccccgg	ggaggtgttc	cggttcaccg	ggccatcacc	tatggccgcc	gacgagggcg	12720
taccggccccc	ggggcagccg	gtggcttggc	tgtgtccggg	caagtcaccg	gaagcggttg	12780
gcgagcaagc	ggcgcgctg	cggtctgtacc	tggccgaccg	gcccggcgcc	ggctctcgccg	12840
acalcggctg	gtcccttgagc	tcgacccgg	cgcgcttcga	gcaccgtacg	gtgggttgctg	12900
cgcgcgacca	tggcgagttc	ctgtagggcg	tggcgccggc	cgcgccgggt	gtggcgagtc	12960
cccgggtcgt	cgagggcgctg	gcccacatcg	acggcaagac	cgctctcgct	ttcccccgccg	13020
cgcccgcgca	gtggggccggc	atggccgggg	aactctggag	ctctcccgag	gtgtctcgccg	13080
cccggaatgg	gactctcgcg	cgggctttgg	ccccgttctg	cggttggttc	ttcgagagtg	13140
tcgtccggca	ggccgagggc	gcccgcggcg	tggacccggg	cgacgtctgc	caccggctgc	13200
tgtggcggtg	catggtctcg	ctggccgacc	tatggctgac	tcattggcgt	gagccctcgg	13260
ccgttggtggg	ccacttcagc	ggtagatcgc	cgccggctg	cgctcgccgt	gggctgcagc	13320
tgtagaagcgc	cgcgcggttg	gtgtcgtcgc	ggagccggcg	catcgccgaa	gtacttcgac	13380
gacacggcgg	catgctgtcg	gtaccgcggg	ccccgggaaca	ggtcgagggag	tgtgctgtcc	13440
cttgggaagg	caggatttgc	ctcgcaacca	ctaacggaac	gcaatctcgt	gtggtccggc	13500
gcgatcccca	cgcgttggcg	gaattccggc	cggtgttggg	gaaccgacag	atccgtagcc	13560

gcaccctgcc	ggctcgattac	gcctctcact	cggcgccaggt	cgaggctgtc	caccagcgac	13620
tgctggacga	cctggcgccg	atccgcccc	gtacgtgccg	taccgccgtg	ctgctctcgg	13680
tcaccggcca	gtggctggac	accgcttcga	tggacggcga	gtactggtac	cagaacatgc	13740
gccggaccgt	ggagttcgcc	cgccgcgacc	gcaccttggc	cgacgggggg	accgcatctc	13800
tcatcgaggt	gagctcgcat	ccggctgtcg	tcggcgcgat	acgggaaacc	ctcgaagccg	13860
tcgaggtcca	ggccgctgtc	ggccgggtcac	tcggcggtga	cgacggaggc	ctcgccgctt	13920
tcggctcttc	gcttgcggcg	ctcgctaccc	gggggctggc	ccccgactgg	tctatgctct	13980
gccccggggg	gagccgaacc	gacctcccca	cttaccttct	ccagcgccagc	cgattactga	14040
tcacgcgctt	ctcggggctg	cggagccggc	gtgaactcaa	cgcttgcggac	ttcacgcttct	14100
gggaggcggt	cgacagcgag	gaccccgccc	ggctggccga	ggctgctcagc	ctcgcagcagc	14160
acgcgtcgct	cgaaccggct	ttcttggcac	tgtctctgtg	cgccgcgacgg	caccgggtgc	14220
ggctccacct	ggacgactgg	cggtatcggg	tgacctggca	ggccgttgccc	ggggcccgccg	14280
tcgccgttgc	ggcgcgcaacc	ctcggaaggga	cttggcttgt	ggccgttgccc	cacgagagcag	14340
ctctagcttc	ccagggtctg	cgcgggctgg	gcgaccgcgg	cgcgaccgtg	atcaccttgc	14400
gagccgacga	cccgcgccac	ggcccgctcg	ccgagcgggg	ccgggagggc	ctggccggagc	14460
cggcgcgagt	caccggcggt	ctgtcgctcg	tggcgttggg	cgagcgccgg	cacccgggac	14520
atccggctct	tccttatgggc	ctggcgctca	acacggcgct	ggctgcggca	ctgtgtgaca	14580
aggacgtccg	ggctcgtgtg	tgtgtcgcca	cgcggggcgc	gggtgtcggtg	ggccgattcg	14640
accggctggg	cagcccttgc	caggcgatgg	tgtgggggct	cgcccttggtg	gcggcccttg	14700
aaaccccgcg	gcactggggc	ggggcttgggt	atctgccgga	aacgttggag	gagcgggatc	14760
tgaaccggct	ggtagccgtg	atctcgggcc	aacgagtcca	cgagacggga	gccccggggc	14820
aggacggcga	aaacccgggc	gatgaggacc	agcttggcgt	cgggggcttc	ggaggtttcg	14880
cggcgcgctg	gtgcacggc	cccgltgtcg	gcagccgcga	ccgggagttg	acgccccggc	14940
gcacgctgt	ggttaccggg	gggacccggg	ggccggggac	ccaggtggct	ccttgagctgg	15000
cccgtaagct	gcggcgaata	ctgtctgtga	ccagccgtcg	tggcaggggg	ggcgtaaggg	15060
ccggcgagct	ggcgggccga	ctacaggaag	cgggcttcag	gggtcacggtc	ggccgcttgc	15120
acgtagccga	ccggggaccc	ctggcccgcc	tgctcgccgg	cgtagccggag	gagcttggcg	15180
tgaccggcgt	gattcatgcc	cgccgttggg	tcaccaccgc	cccgttgagc	agacccggct	15240
cgagggaact	ggccgaggtg	ctggcgggca	aggtggccgg	cgccgcccat	ctggagcttc	15300
tgctcgccga	ccggcgattg	gacgccttgc	tactgttctc	ctccaaaccc	ggcggttgagg	15360
gcagcgccgc	gcaggcgccc	tacggccggc	ccaacgccta	cttggagccc	ctggcccgacg	15420
agcgcttctc	tatggggcag	accgcgacct	cgtagggcctg	gggttgcctgg	ggcgcttgggc	15480
ggatggcgct	cgaggaaagg	ttcaaggagc	ggcttggccg	cgggggcatc	atcgaatagg	15540
accggagctg	ggccgttcag	cgctctgtgc	aggccgtcga	gtccggagag	cgctcgatag	15600
ccgttgcgga	cgctgattgg	gcacgcttgc	tggccggctt	caactcgaa	cgggccagtc	15660
cgctgatcgc	cgaccttgct	gggttgcggg	acgccttgcg	ggaggccgac	agggcccgccg	15720
ccgtgatcga	ggcggggttcg	cgcttcgcca	cgccgctggc	cgggctgttc	gtgtctgaac	15780
gggagcgagct	ccgtctcaac	ctgtgtcgca	ccgaggttgc	ctcggttact	ggttcaacca	15840
ggcgccgggt	gggtcatatc	cgctgcacct	tcggtgaact	cggggttcag	tgctgtgagt	15900
cggtggagtt	cccgccggcg	ttgaacggcc	cgaccgggct	cgcgcttgct	acctcggttc	15960
cttgcaccca	ccccaccggc	cgcgagctcg	cgggccatct	cggggagttg	ttcgccggat	16020
cccgcggtga	caccgccatg	cccgltgtgc	tgaccaccgc	cggggacgac	gaaccgatcg	16080
ccaatgtatc	gatgtctctg	cggtaccggc	gcggttggc	cactccggag	gaccttgtgc	16140
ggctgttggc	cgaggggccg	gacgcgatca	cgagacttcc	caggaccggc	ggcttgggata	16200
tcgaaagcct	gtagaccgcc	gaccggggcc	ggctcgccac	cttctacacc	cgcccgggcg	16260
gcttcttcga	cgacgcggcg	gccttcgcat	ggcgcttctt	ccggatcttc	cccccgaggc	16320
ccctggccat	ggaccggcag	cagcggtctg	ttctcgaat	gagctgggag	acctcgaac	16380
ggcgcttctc	cgaccacaac	acgttgaagg	cagccagggc	cggggtgttc	atcggcacgg	16440
cacaccggcg	ctacggcgag	ggcatccacc	acgagtcgca	ggggctcgag	ggccagcagc	16500
tgttggcgcg	ctcgcccgcc	gtggcccgag	ggcgatcgc	ctacacgttc	ggcgctggag	16560
ggccggcgat	gacgggggac	accatgtgct	cgctctcgct	ggtaggcactc	catctggcct	16620
ggcagctccct	ggcaccggcg	gagttctcga	tggcgctcgc	cgccggggctc	acggtaatgg	16680
cacggcgccg	cgcttttcac	gagttcagcg	ggcatcgggg	actgtcccc	cggcgacggg	16740
cgaaagtctt	ctcgcagccc	ggcgacggca	cgggctggcg	cgaggggccc	gtgtgtctcc	16800
ttctcgatcc	gctcttcgag	gcccgtcgaa	acggccacc	cgctgtggcg	gttactcgcg	16860
cgagcgccat	caaccaggag	ggcgccagca	acggccttct	cgcaaccacc	ggccctctcc	16920
agcaaacgct	catccagcag	cccttggcga	acggcttcc	gtgcggcgcc	gacgttggcg	16980
ccgtcgaggg	ccacggcgacc	ggtaccacc	tggcgacacc	gatcgaggcc	caggccctga	17040
tcggcgcccta	cgagacaggag	ccggcgaggg	acggccgct	acggcttggcg	tgcctgaagt	17100
ccaacatcgg	ccacggcgag	tcggcagccg	cagtcggcgg	cgtagtcaag	atgttgcagg	17160
ccatccggca	cgccctctct	cgcgcgacgc	tgacgcggga	gcagcccttc	cgccacgtgg	17220



actggtccgc	cggtctcggg	gaactgctca	ccgaggcgat	gccgtggccg	gacaaacgacc	17280
aaccccgccg	ggcgggtgtc	tccggttccg	gcggcagcgg	caccaacgcc	cacatgatca	17340
tcgagcagcg	ggccgcgccg	gacgagccgg	agcacaccca	cgccacagcg	aggacagcgg	17400
gcgagagcgg	cgccgaacag	gccaggcccg	tggccatggt	gccctgggtg	ctgtccgcgc	17460
ggagtgaac	cgccctcgcc	gcacagcccc	ggcccttcgc	cgcttaccgc	ggccgcccgc	17520
aggcggcgag	catctgcgac	atcggttggg	cgctggcgac	caccgcagcc	acgtcgagac	17580
accggccggt	ggctgtggcc	cgcgaaacgg	aggatttctt	caccgtcttc	gcgcgcctgt	17640
ccgagagcgg	gaccgcccc	ggcttgggtc	ggggggcgcc	tggaaacaga	gtcgcggtcg	17700
catcttctgt	cttcggccag	ggctacaaa	gactcggcat	ggggcgccga	ctgtacgaca	17760
cgctccctgt	gttcggcgag	cgcttggacg	agggtgtcgc	ccagctccac	ggccacactg	17820
accagccctt	cttcggcggt	ctgttcggcg	cgagggttgc	cgagcagccg	tcgagtctgg	17880
accagaccgc	cttcacccag	ggcgcttgtt	tccggctcga	ggtggccctg	ttccgcttcg	17940
tttggtctgt	ggggcttcgg	cccgatttcc	tcatcgggca	ttccgtggcg	gaagtccggg	18000
ccgccaatgt	ctcggggctg	ctgtccctcg	ccgaccccg	gacactgggt	gtcggccggc	18060
ctcggtctgt	cgaggccgtg	ccctccggcg	gcgcgatggt	ggccttgcaa	cggggttggg	18120
aggaaatcag	cgctgtccgt	cggggactgg	aggacgttgt	cgggctcgcc	ggccctcaacg	18180
ggcccgccct	gaccgttcat	tcctggcgag	aggagccgtt	cttcccggtg	ggccgcacat	18240
ggcgccgcga	ggggcgcaag	acgctgcacc	tcaaggtagg	ccagcccttc	cactacaccc	18300
gtatggaaac	calgttgac	gggttccacg	ccgtgtctaa	aacgctttcc	ttcgccgagc	18360
ggcgcaattc	cggtgtctcg	aattgtgacg	ggcgctcccg	cgagcggaac	ggacttcggc	18420
cgcgcgacta	ctgggttcgc	catgtccggc	ataccggtcg	cttccatgag	ggcatcgccg	18480
cgctggagcg	cgaaaggcgt	agcgcaattc	tggagttggg	ggccgacggc	acactctcgg	18540
cgatgttcgc	cgactgctct	gacacagccc	ggccggttgt	cacggcaccg	gttttggcag	18600
gtgacctatc	cgatgtgtct	ggcggttga	cggcactggc	cgaaagcgac	ggggcaccgg	18660
tggccgtgga	ctggcgccgc	ctcttcggcg	gctcgaccgc	cgggcgctgc	ggacttcggg	18720
cgtaaccgtt	ccagcgsgaa	cacttctggc	tggatttcgt	cacggcgacg	agtgacatga	18780
gcagcgccgg	actggccttc	cccgatcatc	cgctgttggg	agccgtgacg	acgtgtggcg	18840
gcgagacggc	ctctctcttc	accggcaacc	tgtccgttag	gacgcaccca	tggctggccg	18900
accacagagt	caccggttgc	gtctctgtgc	cgggcagcgg	gttcttgaaa	ctggcccttc	18960
aggcggcgga	cagggcgccg	tggcgccggg	tggaggaact	gacgctctgc	gttctccctg	19020
tacttccgca	agaggcgacg	gtcaggggtc	agatgaaggt	gggggagccc	gacgcacggc	19080
gcggccgcac	catcgagggt	tactctcggg	accagcagcg	ccccggccgg	gaacgtctgg	19140
tcctcaacgc	gagggcgatg	cttccggcgg	aaccggtgga	ggccccggcg	agtcacacca	19200
cttggccccc	ggaaggcgct	gtcccgcttc	cgctggacgg	cttccacgac	cgcgctggcg	19260
cacggcgcta	cggttacggc	ccgacattcc	cggggcttag	gcggcgctgg	tcacggcggt	19320
acgagatctt	cgccggaagc	cgctctccct	cgggccatcg	cgaggaatgc	ggccgctatg	19380
gacttccacc	cgccctactc	gacgctggcc	tgcacgccat	ggaaactcgg	gaaccccgcc	19440
cgggcgccga	cgaggtccgg	cttccggttc	cttggaaacg	cttctccctg	cacgcatcgg	19500
tgtccgaagc	ggtagcgctg	cgccctcgcg	cgacggccgc	cgacgctctc	tgggtgaacc	19560
tgcggatgac	catcggttcg	ccggttgctt	cagcccgctc	gctggccctg	cgggagctgt	19620
cttccgaact	gctgcggccg	cgcttccgtc	ctacggggga	ctcgctgttc	cgacacgctt	19680
ggataccgac	cttcgtcggc	ccggagggcg	agtcggggcc	ggtgcgacgc	tcgcccggct	19740
ggggcgctct	ggggcccgat	ccgctcgccg	cgcccaacgc	cttgaacctc	acgggaacct	19800
ctgcttctgt	ctatccggac	ctggcgccgc	tgatcggcg	cttgcagcgc	ggagccggcg	19860
tggccagggc	cgtaactcgc	ccgtacggcg	cgggagccag	ccgggacgcg	ggacttccgg	19920
cgacacccgt	acgggctctc	accggccggg	cgctgcaact	gtgcaatct	tggctgtcgc	19980
aggacgggtt	ggagcgaaag	cggtctatcg	tgtcaccgc	ggggcgccgt	ggcgtcgcta	20040
cgagcgaagg	cgtaaccgac	ctggtgagtg	cgctggctcg	gggtctggct	cttctggcgg	20100
aggccgagca	ccctggcagg	tcttcccttg	tgcacatcga	cgaccacggc	gagttctggg	20160
ccgttctgag	cgcgccggcg	gtatccgatg	agggcacaact	cgccctcgcg	tggcgccaga	20220
tgaaggctcc	ccacctcgcg	tccgtcgagc	tcccacgac	cggtatgcct	gagatgcccc	20280
acgtttgggg	tgttaccggt	accgtttgga	tcatcgccgc	cagccgtgtg	ctgggtggcg	20340
tcttccggcg	tcatctggct	ccggcgcatg	gggttcgtcg	tgtgtgtctg	tgcagcagcg	20400
ggggcgctga	tgcgcccggg	cggttggagc	tggctcccca	gctcaccgct	ctgggttggg	20460
atgtaccagt	tgcgacctcg	gacgcggcgc	accgggatac	gctggccggc	ctctgggaca	20520
ccgttccggc	cagcgaacct	ctgactgggt	tctgtcatac	cgctgtgtgt	atcgatggag	20580
ccactgtcac	caccctcact	cccgagcgca	tctcagcggt	ctacggcccc	aaggtcgagc	20640
cgcgctcaaa	cttccatcag	ctgacggcgc	atctcggctt	gacccgcttt	gtgctcttct	20700
ctctccggcg	cggggtctct	ggcgggccgg	cgagggttaa	ctacggccg	ggcaacggct	20760
tcttgcagcg	actggcccaa	cacggcgggg	ccaacggctt	caatgcccg	tccctgggct	20820
ggggactgtg	ggcggaagcc	agcgggatga	cgggcgacct	ggacggcgcc	gacctcgccc	20880

gggtggcccg	ttccggcctc	accgcgatgc	ccaccggsga	cgsgctggcg	ctgctcgaca	20940
ccgcttcagcg	ggctggacgaa	gccaccctgg	tcacggcgcg	gctggacacc	cgsgccctgc	21000
atcgccggggc	cgacagacggc	acgctgccgg	cgctgttcca	cgactctgtg	ccgctaccgc	21060
ggcgatccgc	gacctccccg	cggcgccagg	ccgsgggggc	ggatggactc	cgcagcgggt	21120
tgtcgggggt	ggctgggggg	gagcgtcgag	cgsgctgcti	ggatttgggt	tgtgtgtcatg	21180
tcggaggggt	gctgggggac	cgggaccgga	gcagatgtga	ggagaccggc	cccttcaagg	21240
acacggcgctt	cgactcattg	accgctgtgg	agctgcgcga	tgtctgcacg	ggtgcgacgc	21300
gggtgcggct	cggggggcag	ctggcttctg	actaccggac	gcctgcagct	ctaccggatc	21360
acctctacga	cgagcttctg	ggttcccgcg	aggacggcgt	gctcgcccg	ataccagggg	21420
ccgcttacga	cgagccgatc	gcgatctgtg	ggatggcctg	ccgctatccg	gggggggttg	21480
agtcggcgga	ggacctgtgg	cagctggctg	ccgacggcg	tgacggcatt	tccgacttcc	21540
ccggcgaccg	gggctgggac	gtcggagggc	tcctaccgcc	ggaccccgac	caccggcgga	21600
ccagctacac	ccgtgccgga	ggcttctctc	acgacggggc	ggacttcgac	ccggagcttc	21660
tcgggacttc	accgctggag	gcactggcca	ccgaccccca	cgacggactg	ctgcttgaga	21720
cgacgtggga	gggcttcgaa	cagccggggg	tggggccggc	gtcactgcgt	ggcagccgga	21780
ccggcgcttt	cgctggcggt	atgtacaacg	actacggctc	cgctatccgg	cacatcccg	21840
agagctcgga	ggggcgcttg	accaccaaca	ggcgggggag	tgtggctgct	ccgggggttc	21900
cgtaacagtt	cggtctggag	ggaccggggc	tcacgggtga	taccgctgtt	tgcctgtcgc	21960
tgggtggctt	gcatctggcg	ggcaggggct	tggcgaaagg	tgagtgcact	ctggctctgg	22020
ggggcggtgt	tgggttgatg	tcactctcgt	ccacgttgtt	cgagtctcag	cgcgacggag	22080
ggctgcagcg	tgatggcgag	tgcgaagcct	tccgggacgc	tggcgacggc	accgctggg	22140
cggaaggcgt	cggtgtgctg	ctgggtggag	gtttgtcgga	cggcgccggc	aacgggcatc	22200
cgctgtcgcg	gggtctttcg	ggcagtgctg	tcaaccagga	cgggggcagc	aatggtctga	22260
cgggcccgaa	tggctctctg	cagcaacggg	tgatccaaca	ggcgctggcc	aatggcgagt	22320
tggcgggggc	ggatgtcgat	cgctggagg	cgcacggcac	gggaaccggc	ctggggcgct	22380
cgatcgaggc	gcaagcgttg	atcgccacct	acggacaggc	ccgctcgccg	gaccggccgt	22440
tgtggctggg	ttcgctgaag	tccaacatcg	gtcacaccga	ggccggcgcg	gggctctggc	22500
gctctacaa	aatggttcag	cgatgtcagc	acgggactct	gcccggcacc	ctgcatcgct	22560
accagccac	ggggcaggct	gactgggcta	cggtgtcagt	ggagcttctg	accggagggc	22620
tggcttggcg	ggacagtgcg	ggggccggcg	gggtggctgt	ctctctgttc	gggttcaggc	22680
gtccacaacg	ccacgtctat	atgcaacaca	ccccacacac	ccacacacac	accggcagct	22740
ccaatcttc	ccaatctccc	caggcccgcg	agactgtgca	ggcccatcgg	cggttgccgt	22800
ggctgtctgt	ggcgaagacc	tccgagggcc	tggcccgcca	ggcccgcgcg	ctgtcagctc	22860
acttggcagc	caaccccgat	ctggcttccg	ctgatgtggc	gcatttccgt	ctaccacgcg	22920
ggctgtctca	cgccgagcgc	ggcgtcttca	tggcggtga	ccgggatgag	gctcttggcg	22980
ccctggagcg	actggcgagc	ggcaccctct	ccctctacct	cgctcaggcg	cttggcgagt	23040
tgatgtggca	gacggtgttc	gtcttccccc	gtcagggttc	gcagtgggtg	ggatgtggcg	23100
tgtgagctgt	ggagcgctcg	gaggttttcc	ccgagcatat	ggccgcttgc	ggcaggggcc	23160
tggaaagcgtt	tgtggacttg	tccttggagg	agcttctacg	ccagacggag	ggttcagtcg	23220
cactgggaagc	cgctgaagtg	gtccagcccg	tgtcttggcg	ggctatgctc	ctgcttcggc	23280
gactgtggca	ggccatctgc	gttggacgtg	ctggcggtct	ggggccactc	caaggctaga	23340
tcgctggcg	ttagtggcg	ggagccctga	gtctgggaag	cggaagcccg	gtttgtcgcg	23400
tgtcgagcca	agccatcgcc	gaacaccttc	caggacacgg	cggaatgctc	tcaatcgccg	23460
ccccggccac	cgacatcgca	ccccgtatcg	cccgttgaa	cgagcggtac	tccatcgcca	23520
cggtcaaggc	accgacttgc	gttgggtgtc	caggagaccc	tgacggctgc	gaggcacttc	23580
cgggcggaact	ggagaccctg	gtcttccgca	atcgctcgat	ccgggtcgac	tacgctctac	23640
acaccctctca	cgctgaggcg	atcgctgaac	ggctcttggc	cgacttgcca	gtgactcagg	23700
cagctgtggcg	gagcatttcc	gtgctgtcca	ccgtcacggc	cgcatggctc	gcaccacggc	23760
tgtatggcgc	cgagtacttg	taccgcaacc	tacgtcagac	cttggagtgc	gaagcagcca	23820
ccccgactct	ctctcgacg	gaccacggct	acttctgtga	gatcagcccg	gaccggctac	23880
tcaccaicgg	tcacagcag	accatcgagg	aaaccaccgc	tccggccggg	accctctcca	23940
cccttcgagc	caacgaagcg	accctccggc	acctgttacc	tccccctggc	caggcccgcc	24000
ccccgggctt	gaccatcgac	tggaccggcg	ctttacccca	caccgagccc	cgaccacccc	24060
cccttgccac	ctaccctctc	caacacgaac	gctactggct	ggaggacgga	gcttcggaat	24120
ccggggagact	ggcttccggc	ggacttcggct	cgcggggacca	tccgctgctg	ggcggccgctg	24180
tggcgcttgc	cgattccggg	ggcttctctg	tcaccggcca	gtttgtcgtg	cgaggttacc	24240
cctggttcgc	cgaccacggc	gtacacggca	cgcttctgct	ggcgggcgac	cggtctgttg	24300
aactggcgct	ccaggccggt	ggcgcttctg	gctgggggct	gctggaggaa	ctcaccctgg	24360
aggcaccgct	ggtgcttggc	gaaaacagct	ccgtccagct	ccaactctgt	gtgacagccc	24420
cgagacggca	ggacgactcg	ggcgcgagga	ctttcagctg	gtacttccgc	cccgagagcc	24480
gtacttcgga	cgcgcccttg	gtcgggacgc	ccaccggagt	ggtcggcttc	ggagcgcgcc	24540

cgagacgcgga	ggagctgacc	gtgtggccgc	cgaccggagc	ggtcgcggtg	cggtcgagg	24600
actcttaccg	gggtctcggt	gaccgtggct	atgactacgg	acctgcgttc	cggtgggtta	24660
gggcgcgcgtg	gcgccacggt	gacgttggtt	atgccgaggg	cgactggccc	gagggagcag	24720
agtcggcagc	cgagctgttc	cacctccacc	cggccctgct	cgactcgccg	ctgcacggga	24780
tgagactgat	gcccctcgcg	agcccgagag	agaccggctc	cgctctcgcg	ctggccgggtg	24840
tgacgttgca	tgcggtgggg	gcgttcggcc	ttcggttgag	ttcttagccc	gcccggggccc	24900
acacggtgga	ggctctactg	gccgatggcg	caggctcgcc	ggctcgcttc	gccgacgcac	24960
tggtgtggcg	ggctgctcga	caggaggaac	tggcggctcg	cgaggacgct	taccggcaat	25020
ggctgtaccg	ggctgcacgg	cccgaattgc	cggaggtccc	cttggttgct	tcggccggcg	25080
catggggcgt	cttgggcggg	aagccggggc	ggatactcgg	caccgatggc	tcggccgggt	25140
tgtctggcgc	ggctccgalt	gacggctatc	gggacctggc	ggagctgcgc	gaccggacgg	25200
gcccagagcag	cgcgttcccg	gcccgtggcg	tcgcgccggg	gccacaggga	accggtccgc	25260
gcgccgagcc	ggctgcggag	gtgacgtacc	aggtgcttga	catgatccag	tcattggctc	25320
ccgacgatcg	ttccgcctcg	tcgaccttc	tcctggtagc	ccggcgccgc	gtgtccaccg	25380
gcttcgggga	cgaccttgct	gatctggggc	agggcgcggt	atgggggttg	gtgagggccc	25440
cgacgtcggg	gaacccgagg	cgccttcgtc	tcctcgacct	cgacggggcg	gagccggtcg	25500
ggcctctccc	gacggcgccg	ctgctctccc	gggagccgca	actggcgttc	cgggagggga	25560
aggtgctgac	cgccggcgct	gacgggggtg	gctccgacgc	gggaacgctg	ctggccggcg	25620
ccggggcgga	ccgttggcga	ctcgacgtca	ccagcgccggg	cagcgttcgac	aacctcgccg	25680
tcctcgccgg	gcccgagcgt	tcggcgccgc	tcggccggcg	acaggttccg	cttcggcgctc	25740
acggcgccgg	ccctgaactc	cgcgatgtgc	tggtcgcttc	gggcgatgtac	ccgggttgag	25800
gttcgatggg	cagcgaagcg	ccggcgctgg	tgtctggaggt	cgggcccgccg	gttgagggcg	25860
tgccctccgg	cgaccgggtg	atggcgatgc	tcggcgccgg	cttcttcggg	ccggttcggc	25920
taaccgacca	gcgatctgtg	accaagcttc	cggacggctg	gtcgtttacc	gagggcgcat	25980
cggtaccgat	cgctctcttc	accgcgtact	acggactggg	cgaccttggc	ggccttcggc	26040
ccggccagtc	gctctctgtg	catcgccgga	ccggtgtgtg	gggaattggcg	gctacgcagc	26100
tgcggccgca	cttcggcgct	gaggtgttgc	gcacggcgag	ccccggcaag	tggggggcgc	26160
tgcgggggat	gggattggac	gaggagacaca	tcgccttcgac	cggggacctg	gacttcggca	26220
agaagtcttc	ggcccgaccc	ggtagcccg	gtgtcgacct	gggtctgaac	tcgctggccc	26280
ggctgattctg	ggagcgcttc	ctcgcgcttc	tgcccgccgg	cggtcgattc	gtggagatgg	26340
cgaaagcagc	catccgtgac	ccggagggcg	ttggcccgccg	gcattcccgcc	gtcgtctacc	26400
gggctcttga	ctctctggac	gcccggggcg	cggacggtat	ccaggagatg	ctggcgcgatg	26460
tgtctgcgct	cttcggagcg	ggggtgatcg	agccgctccc	gctgacgacc	tggagacatcc	26520
ggcctgcccc	ggagggcgct	cggcacctga	cgacgcagcg	gcacatcgcc	aagatgtgtc	26580
gcaccttgcc	gcccggcccg	gacccggagc	gtacgttctc	gatcacgggt	gtcccgggag	26640
cgctgggcga	cttggctccc	gcccatctgg	tgaccgaggg	tggcatacgg	aacctgtctc	26700
tcgtcagccc	cgggggcgccg	gcggcccccg	gcgcggaggg	gctggccacc	gagctggccc	26760
ggctcgccgg	gacggtgacc	cttgccggctt	gtgactggcg	cgaccggcag	gccccggccc	26820
ggctctctgc	cgacatcccc	cgcgagcatc	cgcctgacgg	tgtgtgtgac	gcccggcggtg	26880
tgccttgagca	cgggatctgt	gcattccctga	cccgcgaacc	gctggacgcg	gtctaccgct	26940
ccaaggtggc	cgccgcttgc	aacctgcacg	agctgaccaa	ggacagcgccg	ctggcccgct	27000
tcgtactgtt	cttcctggcc	gcccgcagcg	tcggcagcgc	agggcaggcg	aactatgcag	27060
cgcccaagcg	cttctctgac	gcttggggcc	aattccggca	ggcccaggcg	ctggcgggcca	27120
gcttccctgc	ctggggatc	tgggcccaga	ggcgtagaat	gacggctcac	ctggggggctt	27180
ccgacctggc	acggatggca	ctttcgggca	tcggccgctt	gacggctcag	ggggggcttc	27240
ctctgttcga	ctccgacgg	tcgggtgtct	gtcgctcagt	gctggcggtc	caggtcgaac	27300
tcaccggggc	cggttcggcg	gcccggctcg	gaacggtgcc	ggcgctgagt	ggggggctgg	27360
tgcggggacc	ctgggtggaa	caaccaggg	cagtcggctg	cggtcgcttc	acaggcctgc	27420
gccaacggct	ggccggcgct	tcggcgccgg	accgcgaccg	cgccctccaa	gagctgggtt	27480
gctgcgatgc	ggccaccgtg	ctggggcaca	ggcgttcggg	atcggtgcc	gcgcagcggg	27540
cgctcaaggg	ctctggcttc	gattcgctga	cagccgtcga	gttgcccaac	cgagctcaac	27600
tggcgagacc	ccctcgggct	cccgcgactc	tgggtgtcga	ccaccggcc	ccgctggcgca	27660
tgccgacgca	cttcgggaag	gagctgttgc	cggacgagat	ccgggtggcg	cgccaggttt	27720
tggaggaact	gggacctgtg	gagggcgggc	tcggcgtctc	ctccgcggcg	gaccttcagg	27780
agtccgggag	cgccggcagg	ctgaggcgac	tgttagggcg	gatcgccacc	gtcactccgg	27840
tcctgggggca	cgcttcggac	ggcctcgccc	tagagctcga	aacagccacc	cagcagagga	27900
cggtcgccct	tatgcagcag	gaggtagggg	acgtgtgacc	ggctcgctgc	tcggcccttc	27960
ccccatcccc	cgccggggac	tagcagcatg	gattgagatca	cgatgactga	tgagaccgct	28020
gtggcccaaaa	cagagaccac	cggaggagaag	ctcttctctt	acctgaagaa	ggggccacctc	28080
gaacttcgag	agagccggcg	ccgggtggca	gagctgggca	cgccggaggg	ggagcccatc	28140
cgactctgtg	gcacggcgct	cggtatcccc	ggtagagtac	gttccccgga	ggacctgtgg	28200

cggttggctcg	cggagggggca	gcacgcgcatc	tccagcttcc	cgacggaccg	cggctgggat	28260
ctcgaagacc	tctacgacc	ggaccgggac	cggcccgcca	agtcctacgc	cgggacggc	28320
ggcttctctcg	acgggtccgc	caggttcgac	gcggcgctct	tgggatactc	gccagctgag	28380
cgcttgcgca	tggaccggca	gcagaggctg	ctgctcgaga	cgacgtggga	ggcttctcag	28440
cgcggccggga	tcgaccggca	atcgctccgt	gcgcacggga	cgggggtgtt	cggccggatc	28500
agccaccagg	actacgctgc	cggaacggcg	ccgtcggccg	aggtcttcga	ggggcaccgt	28560
atgacggcgca	ccgcggtcag	cgtagtctgc	ggcggggtcg	ccatgcccct	cggcctggaa	28620
ggcgccggcca	cgcggttggga	cacggcctgc	tctctgctgc	tggtagcggt	gcacctggcc	28680
cgccagcgct	tgcgcaatgg	tgaagtgcag	ctggcggtgg	cggcgcgcat	ccacctgat	28740
ggccacggcg	ggccttccac	caggttcagc	cgggagcggg	gcctggcccc	ggacggcgcc	28800
tgcgaagcct	tcagctcgga	cgccgacggc	accggcttca	cgcgagggtg	gggtgtactg	28860
ctgggtggagc	gtttgtcgga	cgccgcccgc	aacgggcalc	cggtctggcg	ggctcttttc	28920
ggcagtgctg	tcaaccaggga	cggggccagc	aatggcttga	cggcgcccaa	tgttcttctg	28980
cagcaacagg	tgatccaaca	ggcgctggcc	aatcgggggt	tggcgggggc	ggatgtcgat	29040
cgcgtggagc	cgacagggac	gggaacccgg	ctgggtgacc	cgatcgagcg	gcagcgcttg	29100
atcgccagct	atggagcagc	cggtccggcg	gacccggcgt	tgtggctggg	ttcgctgaag	29160
tccaacatcg	ggcacaccga	ggcggcccg	ggcgctcccg	ggctcatcaa	gatgatccag	29220
ggcaatgggtc	acgggagcgt	gcccgtgacg	ctgcatgtca	accagccctc	ggccaggttc	29280
gactggggcg	caggcgcggt	ggagctacig	accgaagcca	tggcctggcc	ggcgagctgc	29340
cgccgcccgcc	ggggccggaa	ctctctcttc	gggaatcagc	gtaccaaacg	ccactgcatc	29400
atcgaaacagg	ggggcccgcc	acggacacgc	tccgaccccg	gtgaaagtgc	tgtcgacgat	29460
cgccggcgatc	ggggcgggcg	tcccgctcct	ggccaccacg	agtcggccac	cgaaaccgag	29520
ccggttccct	ggcttctgtc	cgccgacagc	gcgacccggc	tgcggcgcca	ggcgagatcg	29580
ttagatgtgt	cgacggccaa	caacaccggc	atccgtccgg	cgacatcggg	cttctcgctg	29640
gtcacccacc	ggggcgcgct	ggaaaccggc	gcgtgtgctg	tggcgaccca	ccatcgcggt	29700
gtcacggctg	gtctcgacgc	gctggccgag	ggcgggacag	ctccgggagt	ggtagcgga	29760
agggctctcg	cggtgtcccg	gagcggcttc	ctcttctccg	gtcaggcgct	cgacgggctc	29820
ggcttggggcg	cgagagctca	cgaggcgctc	ccgggttttc	cgaggcgctt	cgaaagcatc	29880
tggcgccagg	tcgaccggta	cttgggacac	ccacttctcg	atgtcgtact	cgccggcgctc	29940
gcagcgacag	tcggcgcggt	gcttccatcag	accgcctaca	cgacgcggcg	actgttgcgc	30000
ctcgaaagtgc	ccctgttccg	ctgtgtcgaa	tcttgggggt	tcaggccggga	ttagcttggc	30060
ggcgactcgg	tcggttagat	cgccggcgcc	catgtggcg	gggtgttttc	gtggagaggt	30120
gcggctcgtc	tggtagtggc	gcggggacag	ttagtcaggg	cgttggcgcg	tgaaggcgcg	30180
atggtagggc	tccaggtgtc	cgaggacgag	gtcctgacgt	ccctgacttc	gtgtctggag	30240
caggaccggg	tggatgtcgc	ggcggtcaac	ggcgagcat	ccacagtgtg	gtcgggcgat	30300
gaggagcgcg	tcttggcggt	tggcgagcag	tggcaggcg	ggggccgcga	ggttcgtcgg	30360
ctcactgtca	ggcatgcctt	ccactacact	cgatgggacc	cgatgctcga	ccagttccgt	30420
gtggctgttc	aggggtatccg	tttcggggag	ccggccatcc	cggctgtctc	cagcgttacc	30480
ctgctgtctg	cgagggccgg	gcagttgacc	actggggctc	actgggtcgc	ccactgtccg	30540
caaacagcttc	gctttccagca	cgccctccag	accctccaga	ccgagaatgt	gaccgcgttt	30600
ctggagatcg	gtcccagacg	gcgaactcgc	ggcaatgacc	gcgacttctc	cgccagatcc	30660
ggggccccag	ccggcgtcgc	accctctctg	cggcgcgga	gtcccggggc	accagcgcg	30720
ctcacgcgaa	tgcggggctc	gcacaccac	gggctctcga	tgcagttggc	cagctacttc	30780
accagcgaca	gcaccagcac	cagcaccagc	accggtaccg	gtaccggatc	cgagcagccc	30840
actgcgcaga	cgccgctcca	gctgccccag	tacgcttctc	agcaccagct	ctttctggctc	30900
ggccccacgg	ccctcttcgg	gcagctcagc	accgcggggc	tcaccttcgc	cgaccaccgc	30960
ctgctcagcg	cagccacacg	caccgctgtc	gacggcagcc	tctgtctcac	cgcgagcgct	31020
tccagcggtt	cgcccgctgc	gatcgccgac	caccgcctcg	cggtgtgggt	cttcttgcca	31080
ggcaccgctc	tcttggaaat	cgtctacgc	ggcggggacc	agggcgggtt	cagccgcatc	31140
gcggaactca	tcatgtctac	ggcgtgacg	ctggccgagc	atggtgctt	cggaatccag	31200
gtcgccgtcg	ggggcccgcg	ccagcagcg	cgccggccgg	tgcacatcca	ctccagacc	31260
tgggacagca	cgccgacaga	acagttgacc	ctcaaccgca	gggtctgctg	ccagctgagc	31320
atgacagatc	cgcccgccga	tctacaccgc	tggccggggc	agcacggcac	ccgcatccag	31380
ctcgacggcg	tctacgagcg	gctcgccgaa	agcgctcagc	gatagcgccc	ggctctccag	31440
ggcctcgccg	ctgcttggac	actcgccgac	gacacctcag	cgagggtcga	gatcccgccg	31500
ggcgacacga	cgacacggga	cgctacgaa	ctccaccggc	cgctcttcca	cgccggcgct	31560
cagcgctcct	ccctccaggg	cgacgagggc	ggggccggcg	agctgtgccc	gttccgcttg	31620
accgggggtg	cgctgtacgc	ggcgggcgcc	tggggcttgc	tgttcaaggt	gtcccgcttg	31680
ggtccggaca	ccatggcgct	gctcgtggcc	gacaccgggg	ggcaccgggt	cgccagcttc	31740
gactcaactga	ctgtctggcg	gatggccatc	gaccagaccg	ccgggagcac	cagccacctt	31800
gacgcgctgt	taccgtgggg	gctggagtg	ggccaaagccc	gggagggcaa	ccggaccatc	31860

ccccgttccg	actgcgccat	gctggctccg	gacgaaccgg	acctcacctc	gcggccggcc	31920
tggcccggtt	ccttcgcgca	gcggtagccg	ggccttccgg	cgctcgctga	gacttcgcga	31980
acggacgggc	cggtaccitgc	cgtagtactg	ggcccttccc	tcccgcgcga	tggccgcgcc	32040
ggcgacaccg	ccggccgcag	gcacgcgcgc	acgcgcgcgc	ccggcgcctc	ctacaaggcc	32100
tggctggcgc	agcagcgttt	caccgcactg	cgcttggctt	tgcctacccc	tggccgcggt	32160
ggccaccagg	ggccggagcag	actgcacagc	ctggaaacct	ccacggctcg	gggttctgtc	32220
cggttggccc	agaccgagaa	ccccggcagg	ttcgcgctgc	tgcattcgca	cgaccgcggc	32280
accgttaccg	gaattgccgca	agccatctct	ggcgcatacg	cacagcttgt	cttcggggac	32340
ggcggcttgc	gaacctctcg	gctggccaa	ggcgttcgca	tacaggatcg	cgaccgcgct	32400
tgggtttgtg	acggataccgt	gttgatcact	ggcgggaccg	gtgtcttggg	tgggtcttgt	32460
ggccgtatct	tgttgcgcgg	gcattgggtc	cgctctctgt	tgctctgcag	caggcggggc	32520
cctgatcgcc	gggttgcggt	ggagcttgct	ggcgagctca	ccgctcttgg	tggggtatgc	32580
accgtttcgc	cctgcgacgc	ggctgaccgg	gatgcgcttg	ccgcgcctct	ggacaccgtt	32640
ccgcgcacgc	accctctgac	tgggtgctgt	cataccgctg	gtgtcatcga	tgcggccact	32700
gtcacaccac	tacatcccca	ggcgatcgac	ggcgtctctc	ggcccaaggt	cgacgcgcgc	32760
ctcaaccttc	aicagctgac	ggcgcatctc	ggcttgacc	gctttgttgt	cttctctccc	32820
ggcggccggc	ttcttgcggc	ggcgggccag	ggtaactacg	ggcgccgcaa	ggccttctct	32880
gacgcacttg	ggcagcttgc	gaagcggcag	ggactgccc	gcgtgtcgct	gcttgggggt	32940
gccttgggtc	aggacggcgc	aatgaccgca	acgttggagc	ggcgccagct	cgagcggatg	33000
ggcgccggcg	gtgtgtctcc	gctgaccac	gagcaggccc	tgaacctgtt	cgacttggca	33060
gtggcagggt	ccgagccgct	ggtggcaccg	atggcgctgg	acaccaccgc	gctgcgcgag	33120
tcgggtccca	ccgtgcggca	gatgtctggc	gggttgggtc	gtgagcgctg	acgcccggcg	33180
gtcgactgca	cgacacagac	gtccgcgcgc	atggcgctgg	aacaacggtt	gtcgggggtt	33240
gtcgaggggg	agctctcgag	ggcgcttctg	gatttgggtt	gtgtgtatgt	ccgcagggtt	33300
ctggggcagc	ggcagccggc	cagcatgtgag	gagaccggcg	ccitcaaggc	cacaggcttc	33360
gactcatlga	ccgctgttga	gctgcgcaat	gtgtgcacg	gtgcgaccgg	gttgcgctgt	33420
ccggccaccg	tgttcttcca	ctaccggagc	ccgtgcagct	tcaccgatca	ctctacgcac	33480
gagcttctgg	gtttcccgca	ggacggcgtg	ctcgcccga	tcaccaggcg	cgcttgcgac	33540
gagccgatag	ccatctgtagc	gatgtctctc	cggtaccggc	cggtgtgtct	cacttccggg	33600
gaccttggcg	ggcttgggtg	cgaggccggc	gcacagatca	cggaacttcc	ggagcagcgc	33660
ggctgggata	tgcagccctt	gtatgacccc	gaccggggcc	acccgggcac	ctctctacac	33720
ccggcgggcg	cgcttctgtc	gcacgcggcg	ggtttcgatc	cgcgcttctt	ctggagtctg	33780
ccggccggag	cgctggccat	ggaccgcgag	cagcgctctc	tgtctgaaat	cggttggggg	33840
atgttgcgac	ggcgctcat	cgaccacaac	acgttgaagg	gcacccaggc	cggtgtgttc	33900
atcgccaccg	ccggcccggc	ctacggcgcc	cgcatccacc	acgagtcgca	ggcgctcgag	33960
ggccaccagg	tgttccggcg	ctcgcccgcc	gtgacctcag	ggcggtatct	gtacagcttc	34020
ggcttggag	ggccggcgat	gacggtggac	accatgtgtc	cgctctcgct	ggccggggtc	34080
caccttggag	tccagttccct	gcgcgaacgc	gagttctcga	tggcgctcgc	cgccgggggg	34140
acgggtgatg	ccggcgccgc	cgctgtcacc	gagttcagcc	ggcgagcggg	cgltgtcccc	34200
gacggcggtt	cgaaagtctt	cgccgacgcg	ggcgagcgca	ccggctgggg	cgaggccggc	34260
ggctgtcttc	ttcttcgagc	ctcttccgac	ccggcttcgca	acggccaccg	ggtgtctggc	34320
gtcatctccg	gcagcgccgt	caaccaggac	ggcgccagca	acggctctac	ggcaccacaac	34380
ggccctctcg	agcaacgctg	catctgcgac	ggccttgcga	acggcttctt	gtgcggggcc	34440
gagctcgacg	ccgttcgagc	ccacggcacc	gggaccccc	tggcgagacc	gatcgaggcg	34500
cagggccctga	tcgccacctta	cgagcaggac	cgcccgccgg	acggcccgct	cgggctggcg	34560
tgggtgaagt	ccaacatctc	ccacgcgcag	ggcgacggcg	cagtcggcgcc	gctgatcaag	34620
atggttcagg	cgattcgcgca	cgccctctct	ccgaagacc	tgcagcttga	cgacgttctc	34680
cgccagctcg	actggtctcg	ggcgtcggtg	gagctgtctc	cgaggcgatg	ggcgttggcc	34740
gagaccgacc	aaccccgccg	ggccggtgtc	tggcgcttgc	ggcgacagcg	acacacggcc	34800
cacatgatca	tggagcagcg	ggccgcggcg	gacgagggag	acaccgacgg	cacgagcagg	34860
accagcgccg	agagcgggcg	gggaacggcc	aggcccgctc	cgatgtgtgc	ctggctctgt	34920
tggcggaaga	ctctgcaggc	cgctggccgc	caggcccgcc	ggcttctcag	tcacttgcga	34980
gcgaaccccg	atctgcgttc	ggctgatgtg	cgcatctccc	tgtctaccac	cggttctgtc	35040
cacgcccagg	ggcgccgtct	catcgccggt	gaccgggatg	aggctcttgc	cgccctggag	35100
ggctggcgcg	acggcgacccc	tggccctcac	ctgcttcagg	ggcttgcgca	gttgaagtgc	35160
aagacggtgt	tgtcttcccc	cggtcagggt	tgcgagtggt	tgggtatggc	cgttgagctgc	35220
ctggagcgct	cgaggttttt	cgcccgagct	atggccgctt	ggcgacggcg	ctgggacacc	35280
tttgtggact	ggtcccttga	ggagcttcta	cgccagacgg	acggtacgtg	ggcactggaa	35340
cggtctcgag	tgttccagcg	cgctctgttg	ggcgctatgt	tctgcctcgc	ggagcttggg	35400
cgacacatg	gcgttgagcc	tgtctcggtg	ctggggccat	cccaaggtga	gatctctcgc	35460
gcttgcgttg	cgggagccct	gagttctgaa	gacggagccc	ggcttgtcgc	gcttgcgagc	35520

caagccatcg	ccgaaacctt	cgcaggacac	ggcgggaatgc	tctcaatcgc	cgcccccgcc	35580
accgacatcg	cacccctgat	cgcccgctgg	aacgagcggg	tctccatcgc	cgccctcaac	35640
ggaccgcatt	cggttgggt	cgcgaggagac	ccctacgcgc	tcgaggccact	ccgcggcgaa	35700
cgtggagacc	gtggtctcgc	caatcgtcgc	atcccggctg	actacgcctt	acacacccct	35760
cagctcgagg	cagctcgtga	acggctcttg	ggccacctgg	cagtgaictca	ggcacgtgcc	35820
gcgagcattc	ccgtctgctt	caccgctacc	ggcgcatggc	tcgacaccac	cgtaigaagc	35880
gccgagtact	ggtaccgcaa	cttaccgtcag	accgtggagt	tcgaagcagc	caccgcgact	35940
ctctctcgac	aggaccaccg	ctacttctgc	gagatcagcc	cgacccccgt	actctcgccg	36000
atgctcggcg	actgcttggg	caccagccgc	ccggttggtca	cgccaccacc	ctctccagct	36060
gaccgtatcg	atgccactgc	cgctgttgacg	gcactggccc	aagccacacg	gcacggcggt	36120
ccgctcgact	gggctctgct	cttcgcccgc	tcgaccggcc	ggcgggtcca	cttgccgacg	36180
taccccttcc	agcgccaaac	ctactggctg	galttccgta	cgggcagcag	tgacatgaag	36240
agggccggag	tggcctcccc	cgatcatccg	ctgttgggag	ccgtgacgac	ggtagccggc	36300
gaggacggcc	acctcttcac	cgcccgcgctg	tcggtacggg	cgcaccatg	ggtagccgac	36360
caccagatac	ccggttccgt	ctgtgttccg	ggcacggcct	tcgtcgaact	ggccgttccg	36420
ggccggggacc	agggccggct	cgcccgcgctg	gaggagctga	cgctgcttgc	tccgctcgta	36480
ctgcccgaag	agggcagcgt	cagggtccag	atgaagtggt	gggagcccga	cgcccgggc	36540
cgccgcacca	tggaggtgta	ctcttcggac	cagcaggccc	cgcccgggga	agcttcggct	36600
ctcaaacgca	gggggattgt	gtccggcgaa	ccgggtggag	cccccgccg	tctacaccac	36660
tggccccggg	aaggccgtct	ccccgttccg	ctggacggct	tccacgaccg	gctggcgcca	36720
cgcgcttctg	gctacggttc	gacattccgc	ggcctgagcg	cccgctggtc	acgctgtgac	36780
gagatcttgc	cggaagcgcc	gctccctctg	ggccatcggc	aggatgccgc	ccggttcagg	36840
cttccaccgg	cgctactcga	cgcttccctg	cagccatgag	aactccggga	accgccggcg	36900
ggccggcgac	gagtcggcgt	tccgttccgc	tggaaaggct	tctccttgca	cgctcggcgt	36960
ggcgaagcgg	tacggctcgc	ccctgcggcg	acggggccgc	acgcttctgc	gctgaccctt	37020
gcccgaatgca	tgggtcggcc	ggtagctcca	gcccgtctgc	tggcccttgc	ggagcttctg	37080
tccgacctgc	tggccggcgc	gtccgtctgc	tacggggact	cgccttctgc	caccgttctg	37140
ataccggccc	tctgtggccc	ggagggcgag	tccggccggg	ggcgacctc	cgcccgctgg	37200
cggtgctctg	ggccccgctc	gctcggcgcg	ggcaacgccc	tgaacctcac	gggaaccttc	37260
tgctctctgt	atccggagct	ggcgccgctg	atcgccggcg	tcgacggcgtg	agcccgcggtg	37320
cccgaagggc	tactcggcgc	gtacggcgcg	gagccagccc	cgagcggcgg	atcttccggc	37380
gacggcgtac	ggctctcgac	cgcccgggcg	ctgcaactgc	tgcgaactgc	gctgtccgag	37440
gaccgggttg	agcgaagcgc	gctgatcgtg	ctcaccggcg	ggcgggctgc	cgctcgatag	37500
gacgaagggc	tccagcactt	ggtagtgctg	tcgggtccgg	gtctggtcgc	tccggcgacg	37560
ggcgaagcacc	tggcgaggtt	ctccctggct	gacatcgacg	accggggagg	gtcttgggcc	37620
gtcttgagcg	cgccggcggt	atccggtgag	cccgaggtcg	cccttgcctg	cgccgacatg	37680
aaggtgcccc	gcctcggctc	gctcgacgtt	cccacgacg	gtatgcttga	gatggccgag	37740
gtttgggggt	ttgacgctac	cggtgtgctc	actggcgagg	ccggttgcct	ggtagggcct	37800
gtcggccgtt	atctggctgc	cgccgcatgg	gttcgctcgt	tgttgccttc	cagcagggcg	37860
ggcccttgat	cgccgggtgc	ggtagagctg	gtggccgagc	tcaccgctct	gggttgcgag	37920
gtacactgtg	cgcccttgta	tgcggccgac	cgagatgcgc	tggccgctct	cttggacacg	37980
gttccgcaca	cgcacctctt	gactggtgtc	gtgcataacc	ctggtgtcat	cgatgaagcc	38040
actgtcacca	ccctctactc	cgagcgcatc	gacgggttcc	tacgccccaa	ggttcgagcc	38100
gcgtctcaac	tccatcagct	cagcgcgcat	ctcggttga	cccgttttgc	ctcttcttct	38160
ctggccggcg	ggctcttccg	cgcccgccgg	caggggcaat	acgcggcgcg	caacgccttc	38220
tccgagcagc	tggcccaaca	cgcccgccgg	aacggcccta	atgcccgagt	ccgtggcggtg	38280
ggactgttgg	cggaagccag	cgggatgacc	ggcgacctgg	acgcggccga	ccttgcggcg	38340
atggggcggt	cgccgctcac	cgcgatgccc	accggggagc	ggcttggcgtg	cttcaaggag	38400
ggccagcggg	tggacgaagc	caccttggct	acggcccgac	tggacacccc	ggcccttgcct	38460
gcccggcgcg	cagacggcac	gttgcggcgc	ctgttccagc	cactgctgcg	cctaccggcg	38520
cgatctccga	cttccccggc	ggccccggcc	ggggggcgcg	atggacttgc	cgagcggttg	38580
tggggcttgc	tgttggggga	ggcccgagcg	ggcttgcctg	atttgggttg	tgttatgatc	38640
tcggaggtgc	tgggcacagc	ggaccagagc	agcatatgag	agaacaaagg	cttcaaggag	38700
accggcttgc	actcttggag	cgccgttggg	tcccgcaacc	ggcttgcagc	tggcagcggg	38760
tccggctgac	cgccagcgtc	gtcttccgac	taccggagcg	ctcgagctct	caccgataac	38820
ctctacgacg	agcttcttgg	tccccggag	gacggcttgc	tgcggccgat	caccagggcc	38880
gcgtacgacc	cgctggagct	cgactacccg	acgcttgcag	ctctaccca	taccttctac	38940
gacgaactgc	tgggttccgc	caggagacgc	gtgctgcccc	cgatcacag	ggcccgctac	39000
gagagccgga	tgcgactcgt	ggggatggcc	tggccctatc	cgggcggggt	ggagttcccc	39060
ggagacctgt	ggcagcttgc	cgccgacggc	cgtagcgcca	tctcgactt	ccccgagct	39120
cggggctgga	acgtcgagag	ctcttaccac	ccgaccccg	accaccccg	caccagctac	39180

accgcgtccg	gaggcttctt	gcacgacgcg	gcggacttcg	accggaggtt	cttcgggagc	39240
tcaccgcgtg	aggcactggc	caccgacccc	cagcagcgac	tgcctcgtga	accagcgtgc	39300
gaagccatgg	aacgggcggg	aatcaacccc	tcacccctga	aggcgacccc	caccggcgctc	39360
ttctccctgg	tcatgtacaa	cgactacggc	actgccatgc	agcaggcgcc	agaggtctctc	39420
ggggcccata	tggccacgta	tggccggggg	agtgtggcgt	cgggccgggt	ctcgtacacg	39480
ttcggcttgg	aggagaccgg	cgctacgggt	gataccgcgt	gttcgtcgtc	gctgtgtggc	39540
ttgcattcgg	ccgcgcaggc	gttcgcgaac	ggtagtgca	cttggctctc	ggcgccgggt	39600
gtcgggtgga	tgtccactcc	tgccacgttt	gtcaggttca	cgccgcagcg	ggggcttgca	39660
cttgaigtgg	gggtcaaaag	cttcggcgac	gctggccgac	gcaccggcgt	ggcggaaggc	39720
gtcgggtgtg	tgtgtgttga	gcgtttgtcg	gacgcgcggc	gcaaccggca	tccggtgtctg	39780
gcggctgctt	cgggcagtcg	tgtcaaccag	gacggggcca	gcaatgtctc	gacggcgccc	39840
aatggctctt	cgcagcaacg	ggtagtccaa	caggcgctgg	ccaalgcggg	gttggcgggc	39900
gcggatgtcg	atgccgttga	ggcgacggcg	acgggaaccc	ggctggggca	cccgaicgag	39960
gcgcaagcgt	tgaatgccac	ctacggacag	gcccggctcg	cgagaccggc	gttgtggctg	40020
ggttcctgtg	agttcaacat	cggtcacacc	caggcccgcc	ggggcgctcg	cgcggtcatt	40080
aaaatggctg	aggcgaatga	gcacgggaat	ctgccgccca	ccctgcacat	cgaccgaccc	40140
acgggccaag	tgcactggcg	tacgggttga	gtggagctgc	tgaccgagcg	cgtagccctg	40200
ccggacagtg	accggccccc	ccgggtggct	gtctcctcgt	tgggtgtcac	cggtataaac	40260
ggccacgtca	tcatctgaac	caccccacac	accccaacac	ccaccggcag	ctggccaatc	40320
ctcccaatcc	ccccaggccc	cgcagactgt	gcaggcccat	cgcccggtgc	gttggctctg	40380
tccggcaaga	ctctgcagcg	cttggccggc	caggcccgcc	gcctgtcagc	tcacttgcga	40440
gcgaaccccc	atctgcgttc	ggctgatgtg	gcgcattccc	tgtcaccacg	cgggcttctc	40500
cagcccgagc	ggccgctctt	catcgccggg	gaccgggatg	aggctcttgc	cgccctggag	40560
gcacttggcg	acggcaccac	tggccctcac	ctcgttcagg	gccttgcaga	tgtgaattgc	40620
aagacgggtg	tgtcttcccc	cggtcagggt	tcgcagtggc	tgggtatgcg	cgttgaactg	40680
ctggagcgct	cggaggtttt	gcggcagcat	atggccgcct	ggcgcaaggc	cttgggaacc	40740
tttggagact	ggctccctga	ggagctccta	cgccagacgg	acggtaactg	ggcacttgaa	40800
cgcttcgaag	tggctcagcc	ctgctgttgg	cggtctatgg	tctgcctcgg	ggcagcttgc	40860
caggcacatg	gcgtttagccg	tgtctggctg	ctgggccatt	cccaagtgta	gatcctctgc	40920
cttctgcgtg	cgggagccct	gagctctgaa	gacggagccc	gcgtttctgc	gcttctcagc	40980
caagacatcg	cgaaaacctc	cgcaggacac	ggcggaatgc	tctcaatcgc	cgcccccgcc	41040
caccgcagcg	cacccttgat	cgccgcttgc	aacgagcgga	ttccatcacc	caggtctaac	41100
ggacgcgatt	cggttgggtg	cgcaggagac	cctgacgcgc	tcgaggcact	cgcgggcgaa	41160
cctggagccc	gtggtctcgc	caatgtctgc	atcccggtcg	actacgcttc	acacacccct	41220
cagctcgggg	cgatccctga	acggctcttg	ggcgacctga	cagtgalcca	ggcacgctgc	41280
gcgagcattc	ccgtgtcttg	caccgtcacc	ggcgatggc	tgcagaccac	cgtagtgagc	41340
gcggagtact	ggtaaccgaa	cttactgtag	accgtggagt	tcgaaagcag	caccgcgact	41400
ctctctgacc	aggagaccgc	ctacttctgt	gagatcagcg	gcgacccgct	actacacctg	41460
ggcttaccag	agaccatcga	ggaaaacacc	gctccggccc	ggaccctctc	cgaccctcga	41520
cgcacagcag	caccctctcg	gcacctgttc	acttccctcg	ccgagcccca	cgcccacggc	41580
ctgacctatg	actggagccc	cgcccttacc	cacaccgagc	ccgcacacac	ccccctggcc	41640
acctacccct	tccaacacga	acgtacttgc	ctggacacgg	cgagggccgc	tgttggcgag	41700
ggagccggca	ccgacacctt	cgagagggct	ttttggggag	cgctcgaggg	cgaggagttg	41760
cagacgttgg	ccgacagcgt	ggcgattacc	cccgacggcg	cgcttcgact	cgtagatctc	41820
gcaccttctg	cttggcgctg	ccgacagcgt	gagcagctct	tggttgagcg	cttggcgttac	41880
cggaatcgat	ggaaagcggt	cgccgcccc	gtgtcgggac	cggaattcgt	gttggcgacc	41940
tgttgggttg	tgttccccgc	ccatggcgcg	gacggggacc	gggagagggc	gcaagccgtg	42000
cggggcagcg	tggagtcttc	cgccctgtgc	cgagcagatc	tgttcgcggc	ggaccggggc	42060
cgccagcagc	gggggttctg	cgaactgaaa	ctcaggagag	cgcgaccaga	ggcggttctg	42120
cgccgggggg	tgtgttccct	gttggccacc	gacgaacgtc	ccctccccgg	gcatagtgtg	42180
tgtcccgggg	ggcttggcag	caacttggct	ctcgttcagg	cactggggca	cgccagatct	42240
gatgcccccg	cttgggttgg	caccttgggg	cggttctcgg	cgccggcgtt	cgaccggctg	42300
ggacaccccc	ggcagcgcg	gcttggggg	ctcgagccgg	tgttcgccct	ggagaccggc	42360
gaagcttggg	ggggttctgt	gcatctggcc	gtgttctctg	accggcgcg	tgttgaacgg	42420
tggttgacag	tacttggcgc	gttggggcag	gagggacagg	tcggcttacc	gttggcggcg	42480
gtcctctgtc	gcaggctctg	gcgggtacc	gcagcccaag	tggcgagcgg	cgtagcttgg	42540
acggccgggg	ggacggttct	ggtgaccggt	gggacgggag	cgctggggcg	ggaggtctgc	42600
cgttggctgg	ctatggcgcg	cgccgaacac	cttggcttga	ccagcctctc	cgggcgctgc	42660
gcggccgggt	cgcccgagct	gacggacgag	ctgttctccc	tcgggacaga	agtgacactt	42720
cgccctctgt	acatggcaga	ccggagcgcg	gtccggcgcg	tgtcccgga	cgccgcggcg	42780
agctcgttgg	tgcacaccgc	cgccgtcttc	gacgacgggt	tacttggacg	cgtagaccgc	42840

gggcgcttgg agtcggttct gctgccgaag gtggccggcc ctggccacct gcacgagttg 42900  
 agcaaggagc cgaacctgtc ggcattcgtg ttgtttcgt ccccgccagg cgtgctggcc 42960  
 agcgccaggcc agggcaacta cgcagccgcc aacgcttacc tggcagccct ggccgaacag 43020  
 cgcagggccg atggacttgg cgcccatcgg atcgcttggg gcccgtggga ggcggttggg 43080  
 gtcgccctgg gscagacgtg ggtcggagaa cggctggccc accgaggagt ggtcccatg 43140  
 cggcccgagc tggcgatcac ggcgctccag cagacgttgg accggccgga gcccccggtg 43200  
 gtcatcgtg acgttgactg cgcgccttac ctaccgcgg tcacaccgcg ccaatggctg 43260  
 cggcgactcg cggaggctgc ccaggccctt aacgcccagc acggcgctgg tggcccttgc 43320  
 ggcacagcgg cggcaggctc gtcccgctg cggcagcgtc ttccggggcg cccggcacc 43380  
 gaggcggcg gactggtgct cgacctggct cgtacgaac tggcggcggt gctggccac 43440  
 cggggtggcg agtcaatga gtccggccgg gccttcgcg agctgggctt gcactcttgc 43500  
 acccgctgc agtctcgaa caggctggct cggccaccg agctcgcgct gccaccacc 43560  
 ctgtgttctg actaccgag cgtgccgtg ctgcggcat accgtgtacg cggccgcat 43620  
 gtttcggagc agggcccgct ggcgcatctg tcttcggcg ccgatccggc ggccgaccg 43680  
 gacgacgagc ccatcccat cgtgtcgtg agtcccgtt tcccggcggt gttctcttc 43740  
 ccggaggagc ttatggagc gctgctggc ggtgaggaca cgattaccg gttccggag 43800  
 gaccgggact gggatgtgca gccctgtac gaccgggac cggaccacc ggggaccagc 43860  
 tatcccgca gggcgctt ctctccgac cggccgggt tgcacccag cgtgttcgg 43920  
 atctcgccgc gtgagcgct ggcctaggc ccgacgagc cggctgctgt cggagccgca 43980  
 tgggaggtgt tcgagcggcg gggcatcgt cccaccttgg tactgtggc gggcgccgc 44040  
 gttttctgc gggaccacgg ccaggactac cggcccatg tggcccgagg accgtcgcc 44100  
 gtggagggtt atctgctggc gggcaatgcg gccagcttca tcttcggcg tctgtctac 44160  
 acgtttggct tggaggggcc ggcgctcac gtggacacg cgtgttcgt ctccgttgc 44220  
 gccctgcacc tcgctgtcca ggccttggc aacggcgagt gctccatagc cttggggcg 44280  
 ggcgtgtcgg tgaatgtcac cccggcgccg ttgttggaa tcagcccgca cggcggcg 44340  
 cggcgtgagc ggcggtgcaa ggcgcttcgc gacggcgcg accggcaccg cggcgccag 44400  
 ggggttggcg tcttctcgt gggcgctcgt tcgacgctg cggccacgg ccacccagg 44460  
 ctggccgtcg tacgcccag cccgttaac caggacggc ccagcaaccg cttacggcg 44520  
 ccgaacggcg cctcgagca acgctcatc cgcacggac tctgtgacg cggctgacc 44580  
 cttcgagaca tgcagcggt gaaagccca cggaccggga cccggctggg tgaccgatc 44640  
 gaggcgcgcg ccttgatgc cacttacgt caggaccgcc cggcgaaagg gccctctgg 44700  
 ctggcttggc tcaaatcaa catcgacac acgacggccg cggcgggctg cccggcgct 44760  
 atcaagatgg tcaaggcgt ccccatggc gtacttcca agaccttga cgtggccgg 44820  
 ccgaccagcc acgttcagtg gaggcgagc cggctggagt tctgaccga gggcatggc 44880  
 ttggccgaga ccgaccggc gcgtcgggc ggcctctct ctttcggct cagccggacc 44940  
 aacgcacaca ccatcgtga cggaccact cggcggaag acgagccgga aacggcgca 45000  
 ccgcggatg ctccggccac ggtgtgccc tgggtgctc ccgctggcc cggagcgcg 45060  
 ctcggagag agggccgacg cctcgccacg tacttcgag agcgcccca gccaaaggc 45120  
 cggcgacatg ggtcttccct ggtcaccag cgtcgaccc ttgaccacg cggctgggt 45180  
 ctgcttgaag acccgagcg tctcgggcc gggctggtt tcttggcgaa cgggaagtgc 45240  
 ggttccgctg tctgtcgtg cctcgaggc cccggacaga aggttgcgtt cttgttacc 45300  
 gggcaggcca gccagcact gggcatggc agggagctc atcgccact gccggtgtc 45360  
 cggcagttct tcgacgagc gtgcccgcg gctcgccac acctgccgt accgatagc 45420  
 cgcgcctgt tcgcgagc ggtggggcg gatcgggcg gcttggctt gtagctggg 45480  
 gtcgagccgg cgtttgttc gctggagtg gcttggctt gctgttggc gtagctggg 45540  
 ctgagccggc tttagcttgc cggcatttc gtcggtgaga gtcggtgaga ccaatggcg 45600  
 ggggtttct cgttggagga tggcgctcgt ctggttggg cggcgcgca ctttgatgc 45660  
 ggtttggcg cgggttggc gatggtcgc ctccaggtt ccgaagaca cttcttcca 45720  
 tcttgaact cttggcttga cggagccggc ctgggtatg cggcggtcaa cggcgcgca 45780  
 tccacagtgg tctcgggca gtggaggcg gtctggcg gtcctggcg tccactacc tcatatgac 45840  
 cggggccgca aggttctgc gctcactgtc agccatgct gtttcggga gccggcatc 45900  
 ccgatgctc accagttcg tgtgtcgtg gagggtatc gtcagttgac cctggcgac 45960  
 cgggtgctc ccagctcac cgtctgtctt gcgagcccg cgccttccac gaccttccg 46020  
 tacttggtc gccacgttcg tcaaacggtc cgttccag ggtcccgag gccaacttc 46080  
 accgagaatg tggccggtt tctggagat ggtcccgag gccaacttc gccaatggc 46140  
 caggagagcg tcaccgcca ggtcataac atccccacc tccgaagaa cgggttgg 46200  
 accacggct tgcataccg actggcgcaa ctccacacca cggcgaccgt ccccgatg 46260  
 accgcttacc tcaaccaca cggcggtacc caggccaccg atgtcagct cggcgccgt 46320  
 caccacact actgatgca ggcgttccg gcgctcccg tggcggtg gggggccac 46380  
 tcaggagcca accacgct gctggggcc caccgtgac tggcggaca ccagctcgg 46440  
 ctgttcaccg gccgctgtc ggtcgggac caccgtgac tggcggaca ccagctcgg 46500



agcaccgctcg	tggttgcgggg	cactgccttc	gtcgaactgg	cggtagcggc	cggtagaccg	46560
gtcggctcgg	ggccagtgga	ggagctgagc	ctggaagcga	cgcctcgtgt	gcccgaagagc	46620
ggccgctgac	agatacagct	ccggctgcgc	cggcgccgac	aatccggacc	gcatgaactc	46680
gtcgtgatcg	ggcggtctcg	gacggaccgt	gaggacgtgt	ggctccgagg	ggaaigtgacc	46740
cgccagccga	cgcggtgtct	gtcgcacgca	gcgccttcgg	cccccgagcc	cgctcaactg	46800
accgtatagg	ccccgggaagg	cgccaccagg	ctcatctgta	aggaccctcta	cgaacggatc	46860
cgccgaccca	gcttcggcta	cgggtccggc	ttccaaggcc	tgccgcggcg	ctggcgagctg	46920
cgccgacggg	gttttcggga	ggtcgtgtgt	ccacaggatc	agtagccgct	cgccgacggc	46980
ttcgacttcc	accggcgctt	ctcgcacggc	gcccctccagc	gggttcgcgt	ggggcagccg	47040
cgcggttgaca	ccggcgagcc	gcacaccgac	cggatgccct	ttccttgagg	cgccgttacc	47100
ctctacggcg	ccgggtgccac	cgcactgcgg	gtccggttgg	acatcgcctt	gcccggaggc	47160
gtgtcgttgc	tcgtcggcga	tggctcgggg	gtcgggttgg	cccggttgaa	ctccttgagg	47220
ctcgcggcgg	tcggcgccga	ccgtggccagt	gccggtgtcg	ccgactcgtt	gtttccggctg	47280
gagtggtcga	aggcggttga	cgacgagccc	ggccggggccg	aaccggggca	atggcgccgtg	47340
atccggaagc	cgcccggttc	cgacttcacg	ccggcgaggc	acggcgctcat	cttcgggaagc	47400
taccggagca	tggccgctgt	gaccgacggc	ctcgacaagg	gagtcgcgtt	cccgacggcg	47460
gtgtttgtgt	ccgccccgtc	ggagggaggag	caggaccagg	cgcacgactt	cgcgagccgc	47520
gtggcacaagg	ccacgaacgc	gctgcctcca	gtctccagc	agtgctctgc	cggacgaccg	47580
ttcgactctt	ccaggcttgc	ttgtctgacc	gttcacggcg	gttcacggcg	tgggcaggag	47640
gacgttagcgg	acccttgcca	cgctctgttg	tggggacttc	ttcgtctcgc	gcagtccgaa	47700
catcccgacc	gggttcgtgt	ggccgacacc	gacggcacc	agatcagctc	cgctgccctt	47760
ctcggcgctt	tgtctccgg	tgagccgag	gtccgcttgc	gtgacggaa	cggatagtgt	47820
ccggcgcttc	ccaggcgctt	tgcgtccggg	tggcgccggc	tggcgccggg	ggaccggcgct	47880
gggagccgtgt	tgttgaccgg	tgttacgggg	acttcgggtt	cttcgcttgc	caggcatitg	47940
gtggttgagc	acggggctgc	cgggttgttg	ctggtgagcc	gtcggggcg	ggagtcggag	48000
ggcgccggcg	agttgggtgc	tgagctgacc	gggtcgggg	cggagtgcac	gtggcgccgc	48060
tgttatgttg	gggaccgggg	ggccgtggcg	gagttgtcgg	cgggacttcc	ggccgctcat	48120
ccgttgaagg	cgggtgttga	tgcctcgggg	gtacttgatg	acggcggtat	cgaggcgctt	48180
atcgccgaag	aggctcgccgc	gggtctcggg	tccaaggctg	atggggcggt	caatctgcat	48240
gagttgaagc	ggggcttggg	tttgtgttgt	ttcttccgg	ggccgggttg	ggccgggttg	48300
ttcggaatc	cgggcgaggc	caactacggc	cgccgcaatg	cccttcttga	tgcgttggcg	48360
gtggcgccgc	gggtcgaggc	ctggctcggc	gcttcgctgg	ctggggctt	gtggcgaggc	48420
ggcagccgca	tgcagggcgc	gctggccggg	ggcgtacttg	tccggatggg	ccgttcgggc	48480
ctgcttcccc	tcaccaccgg	gcaagggttc	gccccttctg	acggccgcca	ccggcacagc	48540
gagccccgg	tactgcggag	gaggttgagc	accacggccc	tgcctccac	caccggagag	48600
ccgccggcgc	tgttcgcgaa	ccgtgtccgg	gttcaggctc	ggccgacggc	ggcgccggcc	48660
ccgggaccgg	acgcggcgcc	caccttcag	cagcagctca	tcagcctgtc	cgtcggcgag	48720
cgcgccgggg	tgtctgttga	gaccgtacgc	ggccacggcg	ccgcccgtgt	cggcgacttc	48780
ggccgggaag	ccgtctgaagt	gcagcaaggc	ttcatggga	cgggcttcca	ctcttgtagc	48840
cggttgagg	tcgggaaccg	gctgacgttc	accaccggcg	tggcgatgcc	ggccaccctc	48900
acgttgcact	accgcagccc	ggccggcgtg	ggcgagcacc	tgtcagccgc	gttggcttcc	48960
gaggtgcgca	tgcggcggga	ggagcagcac	ctcgacaccc	ggcccgaa	cggggccggtg	49020
gcagggccgg	gagacgaaca	ggggggcgcg	alcgacgaca	tggacgttga	cagccttcga	49080
gaactcggcc	tcggcgaaatg	attcttgatg	ccgcactgat	ccgggaggag	agcatagaca	49140
agcccatgta	aaaagtgtct	cgccgcttcc	ggcgctcgct	gaaggccaac	gaacgcctcg	49200
gagcgtctca	cgacgagctc	gcctcgcgct	ccgcgaaccc	ggctgcactc	gtcgcgatcg	49260
cgctggcgta	tcggcgcggg	gtacgcttcc	ccgaggaact	gtgggacctg	gtcgcggcg	49320
gcacgcagcg	gtgttcggga	ttcccgccgc	accgtggctg	gaacgtcgag	gagctctaac	49380
accgggaccc	ggaccactcg	ggcaccctct	acgttagggg	gggaggcttc	ctcgaatagg	49440
cgccggaggtt	cgatccgggt	ttcttcggca	tgctccccag	ggaggcgctg	ggcaccggtc	49500
gcgaacagcg	gctgtctctg	gaaacggcat	gggaggcttt	cgacggggcg	ggtatcgacc	49560
catctcggct	cgggggcgac	cggaccggcg	tattctgtcg	gctcatgtac	aacgactaac	49620
tcaccggcct	ccagcgggcc	cccgcggaat	tcgaggggca	gctcggcaac	ggcgacggcg	49680
cgagcgtcgc	caccggcgccg	ctggcctaca	cgctcggctt	ggaggggggc	ggcgctcagc	49740
tggacacggc	gtgttctgtc	ttactggctc	ctctgcacct	cgccggccag	cgcttccgca	49800
acggcgaaatg	caccatggcg	ctggcaggcg	gggtcgccgt	gatggccacc	ccggggccctt	49860
tcaccgagtt	cagccggcgag	cgcggtctcg	cggtagcagg	ccggtgcaag	ccgttgcgcc	49920
ggcgccggga	ggcgaccggc	tggcgagagg	gcctcggctt	gctcgttgct	gtacggcctt	49980
cgcgacggcg	ggcgaacggg	caccgggtgc	tggctgtcat	acggcgaa	cggtgtgaac	50040
aggacggctgc	cagcagcggc	ctgacggtgc	ccaatggccc	ctcgacagc	cgcgtctatc	50100
ggcagggcact	ggcgaaacgc	ggcctgtcgg	ccgcccagct	cgaagcggtg	gaggcacacg	50160

gcacggggcac	cccgctgggg	gacccgatcg	aggccacggc	cctgatcgcc	acctacgggc	50220
agagaccgcc	ggccggccgg	ccgttgtggc	tgtgttcgct	gaagtccaac	atcgcccaac	50280
cccagggccc	cgccggcgcc	gcccggagta	tgaagatggt	ccaggccatg	cgccacggga	50340
ccctcccgaa	gagccttgac	atcgacggcc	ccacgcccga	ggtcgactgg	gaggccgggg	50400
cgctggaagt	gctcaccgag	gcccgtccgt	ggcacagagc	cgaccggccc	cgacggcgcc	50460
gcgtgtctct	cttcggggct	agtggcacc	acgccaccgt	gatcatctgg	gaggctcccc	50520
cgaccgaagc	tcccagggcg	gtgacggcgc	ggcgcccgct	caacgcggag	acctgtccgt	50580
tgggtgtctc	gggcccgtgg	gtagagggcg	tccggcgcca	ggccggcgag	ctcgctctct	50640
atctgtcaga	gccttcaggc	tgtctactgg	aggccatcgg	actctctctg	gccaccacgc	50700
ggtcgccgtt	ccagcaccgg	gcccgtctac	tggcggccga	ccacgatggc	ttcatggcgc	50760
ggctggacgc	gctggccacc	ggggaaacgg	cgaaggcctt	ggtcgaatgg	gaggccgtat	50820
cgggcgggcg	agtcgcccgt	gtcttcccgc	ggcaggggct	ccaalgggcc	ggaatggcgc	50880
tggaactgct	ggactctcta	tccgtgttca	gagaccggat	gggaagctcg	ggcgaggcgc	50940
tgcagcccta	catcgactgg	tcactgaccg	aggctcctcg	ctcctgcgaa	ggcgaatggc	51000
acacgggtgga	cgctgtccag	cccgcgctgt	ggggcgtgat	ggtctcgctg	gcgcaactat	51060
ggcgttctct	cggaagtccg	cccgccggcg	tctggggcca	ctcgaggcg	gagatagcgc	51120
cgcccttgtgt	ggccggcgcg	ctcagcttgg	aggacggcgc	gctggtggtc	gccttgcaca	51180
gcagggccat	cgccggccgg	ctggccggcc	ggggcgcaat	gctgtccgtc	ggcctggcga	51240
aggaacggcg	ccaggactgg	atgacggggc	ggcggaagac	gctgtcagtc	ggcgccgtga	51300
agctggcccg	atcagtttgt	gtcttccggc	acgtggagcg	ggtagggagg	ctcgccggcg	51360
agtcggcgcg	cgaggggggt	cggggtccga	ggcttccggc	cgactacggc	tgcagcggc	51420
cgcatgtgga	cgggatccgc	acacgtctgc	tggcggcgct	gcggccggct	tcccgccgcc	51480
cttccgaatc	cacccttgat	tgtctcgtag	ccgggtggct	catcgacacc	agccacatgg	51540
acggccagta	ctggtaccgc	aaccttgcgc	agaccgtgga	gttcgagcgc	gtctctccga	51600
cctcgatgtc	cgacggctac	cggttcttca	tcgagtccag	cccgcaccgc	gctgtgacga	51660
cgggcatcga	ggagaccggc	gaggacgctg	accggttcgc	ggcgccggct	ggttcgctgc	51720
gcggttcgga	cggtggcccc	gacaggttcc	tgaactgcct	cgccggagct	caggttgcgc	51780
ggctgtccgt	ggagtgggcg	gtgattgttc	ccggccggcc	cgtagtcag	ccgcatcttc	51840
cgacgtactc	cttccagcgcc	cagcggtatt	ggcttggccc	cgacacgtcc	cccgccgagc	51900
atcgccggcg	cgcagaaacc	tccgagacgc	ggcttctggc	ggcttctggc	ggcggaagac	51960
tggcggaact	cggcgaagcc	ctcgagatcg	gtgacggcga	ccggcaggcg	tctgtgggtg	52020
atgttgttgc	ggcccttggc	acgtggcgtg	agcagaaccg	gtccgcggcc	gtccttgaga	52080
gctggcgcta	ccgggtctca	tggcggccgc	tctcccggcg	gtccgatcca	gccttgcggc	52140
gcaccltggc	gactgtggct	ccggcgggga	cgccgggacca	gcagtggcgc	gaagcgctct	52200
cccgagccgc	cgagggccct	ggagaccagg	cigtccgggt	cgaaclgggc	ggagccgaa	52260
ccggccggga	ggagtagcgc	gcccggctcg	ccgagggcgc	ggccggcgct	ccggtggcgc	52320
gcgtgtcttc	ctctctcgcc	ctggccggag	agccggcgga	cgccgaccgc	gtgtggcggc	52380
cgatattcac	cgacacgctg	gcacttatgc	aggcgctggg	cgacgcgggg	atcgccggcg	52440
cgctgtgtgt	ggccaccggc	ggcgcggtct	cgatcgggcg	gtccgacaag	cggttccgct	52500
cgacagacgc	acagggccag	ctgtggggcg	tggcgcggtt	catgggactc	gaacacccgc	52560
aacggtgggg	tggcgctggt	gattctggcg	agacggcgga	cgctctggcg	acggcgcgcg	52620
tggccggcat	cctggccggc	ggctctggcc	ccgagggacca	gtgcggcggt	cggtcttcgc	52680
gcgtgtacgt	acggcgctgc	gttcggcgac	cgctcgaccg	ggcgggcggg	aggccgttct	52740
ggcacacatc	ccgtacggcc	ctggtaaccg	gtggaccggc	cggtctcggg	gcgcagctgc	52800
cccgatggct	ggcgagcacc	ggcgcggaac	acctgtgctc	caccagcagg	cgcgccggcg	52860
acgcccctgg	gacggagcag	ctgtggccgc	aactgttcgc	ctcgggggtg	cgccgtggcg	52920
tgttggcctg	cgatgtgtcc	gaccgggacc	aactggccgc	cacattggca	cgattgaccg	52980
cgagcggcca	caccctcgtt	acggtgtgac	atggccggcg	gggtcagtac	cgccggcgcg	53040
tggccgacct	ggggcccgcc	gagttcgccg	aggcgctcgc	gggcaaggcg	ggcgccggcg	53100
cgccacctga	cgaaactgct	ggcgacggcg	agctggagcg	cttcgtgctc	ttctcatcca	53160
ggcgccggct	gtggggcgcc	ggcgcccgag	gcgccatg	cgccggcaac	gcctacgttc	53220
accggctggc	caaacggcgc	cggtcccgcg	ggcgctcgc	gaactccgtc	gcattggggg	53280
cttggccggc	ggcgcgcatg	cgccgggagc	gtaccggcga	cgagacagtc	gcggccggcg	53340
gggttgcggc	gatggaccga	gcgatggcga	tcttcgcaat	ccaggagggc	ctgggacacg	53400
aggagacgtt	tctcggggtg	ggcgacatgg	actgggacgc	tttcttcgct	cttcttcacg	53460
tggcccgccg	ccgccccctc	ctcgacgacc	tggcggaggt	ccagcggcag	cggttgagcg	53520
ggcgccccgc	atggggccacc	cgggagaccg	acggcccgcc	actcgccagc	cagctcgccg	53580
gggtctttga	accggagcgc	ggcgccggcc	tgtctgaact	ggtgcgcaag	cagtcggcgc	53640
cggtgtcctg	ctacggcgcc	cggaacgagg	tggagggcga	acgggctctc	ggggaggtgc	53700
gcttgcactc	ccctacggcg	gtggagatgc	gcaaccgact	cagcgcgcg	acggggctga	53760
gcgtgcccg	caccctggct	ttcgaccacc	cgagcccgcc	gctcttggcc	gcgcatctgc	53820

gggatgagct gttcgggtg caggacgaca cgccgggaacc ggcgcggcgcc tggccaccgg 53880  
 acgacgacc gatccgcatc gtgtcgatgg gctgcggttt ccccggtggt gtctctctcc 53940  
 cggaggggct gtgggagctg ctgctgtccg gccgtgacgc catgtctgtc ttccagtggt 54000  
 accgagcgct ggaccgtgac agccttgccg gtgacggccc cgagacagatc ggcgcggggt 54060  
 accacttga gggcgcttc ctcatgacg cggcgcggtt cgacgcggcg ctgttcggga 54120  
 ttctcccgcg tgaggcgctg gccatggacc cacagcagcg gctgtctgtc gagggttcgt 54180  
 gggaggcctt cgaacgagcg ggcattccct cgccgacgtt cggctccagc cggaccgggg 54240  
 tgttcattcg cgttctctca caggagatag cccaggtcgc cgcggagctc ggggaaggag 54300  
 ttcaggcgca tegtgtgacc gtgtacggcg ccagctcat gtccggcctt ctgtctgtca 54360  
 cgttcggtct ggaaggacgc gccgtcacgc tggataccgc gtgtctgtc tgcgtggtg 54420  
 cgttgaccct gcttgcgacg cggttgcgca acggtgagtg cactctggct ctggcgggcg 54480  
 agctgcgagt gatgtgacc cggcgcgctt ttgtcgagtt cagccggcag cggggctgg 54540  
 cagctgatgg cgggtgcaaa gcttctcgcg acgttcgcga cggcaccggc tggggcgag 54600  
 gctgtcggtg cctctgtgtg gaggctttgt cggacgcgcg ccgcaacggg catctgtaca 54660  
 tggcggttgt ttggcgaggt cgttcaacc aggacggggc cagcaatggt ctgacggcgc 54720  
 ccaatggttc ttccgacaa cgggtgatcc aacaggcgct gggccaatgc ggggttggcg 54780  
 gggcggaagt cgaatcggtg gggcgccacg gcacgggaac cggctggcg ccccgatgc 54840  
 aggcgcaggc gttgatcgcc acctacggac agggcggtc gggcgaccgg cgtttgtg 54900  
 tgggttgcct gaagtccaac atcgggcaca cccaggccgc cggcgcgct cggcgctga 54960  
 tcaagatgat ccaggccatg ggtcacggga cgtctccccc taccttgcat gtgacggag 55020  
 cctctccca ggttgatgg gaagcggcg cggtagagct cgtgacgaa gccatggcct 55080  
 gggccgaggg cgaccggccc cggcgggcag cagcttctct gtctgtgtc agtggataga 55140  
 acgcgcagct catcatcgaa cagccccgc aggttcactc cgcctccag cggcggaac 55200  
 cggtagagtc cggcgatgt gtggaggctc atcgaccggt cggctggctc ctgtcgcgcc 55260  
 cggtagcgc ggccttggcg gagggtggcg aacggctggc cggctacgct gaatcgaccc 55320  
 cggaggtcag tgcggcgag gtctcgcttct cgtctcgacc caccggctc ctgttggctt 55380  
 gccgcggcg cgtctggcg cgggaccggc acgagctggt ccagcgcatc cgtctcggtg 55440  
 cggcgagcgc caccggcccg ggcgtcttct ggggacggc gagtctgag ttgaccacgg 55500  
 cgttctctgt ctccggcgag ggcagccagc gactggcgat gggcgatgag ctatgacgg 55560  
 cgaccgcgga gttcgcgag gcgtctgac aggttctggg tcaccttgag gtttctgggg 55620  
 accggcggt gaaggagctc ctgttcggcg agcgcgatgg gggcgatgc gggctgaltc 55680  
 accggcggg gttcgcgag cggcgcttgt tgcactgaga ggtcgcgct taccggagac 55740  
 tggaaagcat gggcattacc cccgactatc tggcgggcca ctcccttgtt gagtctggcg 55800  
 cggctcatgt cggcggggt ttacgctgg aggacggcg tgccttgct cagcgcggg 55860  
 ggcagctcat gcaggccctg cccggcggtg cgcgcatggt gggcgctcag gcttccgag 55920  
 acgagatctt gggcattctg gcggcggtgc tggaggggga cggggctggc atgcccggc 55980  
 tcaacgcttc cggctcgtc gtcgtctcc gggacgagga agccgtctg cgcgttgcgg 56040  
 ggcacttggc ggcacaggcg ccgaagacc gtcgctcag cgtcagccac gcttctcat 56100  
 caccaccat ggtttccatg ctgcaggggt tccggcggtt cgtgcagcg atgcattg 56160  
 ctgagcgggt catctcgtt atctccaac tcaccggctg cctcggcgt accggcgagc 56220  
 tgaccagcg cgaatctgg gttccggcac tccgccaagc cgtccgggtt cccgagcgcc 56280  
 tacagacct gcacgatag ggcgttacca cctacctgga aatcgccct gacggcagc 56340  
 tcacggcat gggctcaggag gccctgagcc cccagttcca caccgtctc accttgcgca 56400  
 ggaaccagcc cgaaccacc agtctgtca ccagctcgc cgcagctcc accaccgta 56460  
 ccaccccgga ctggtatacc taccataacc accgacctc atcccagca cgcgttgcga 56520  
 ctacctctt ccaacaccac gcctactggc cgcgcgggca tgcctaggcc cgcgatgtca 56580  
 gcttcggcg cctgtcgggt cgaaccatc cactgtctgg agcccgagtc cgtctggcg 56640  
 agcccgagc ccatctgtt accggcgcg tctggcgac gacgcaccc tgcgtggcg 56700  
 accaccaggt cggcggaac gtctactgc cggcgaccgc ctctgtgaa ctggcggtac 56760  
 gggctgtgta ccaggtcgc tgcagccag agtctcggt tgaagaact gggcgggcg 56820  
 tcttccgga gaggcgcgcg gttcaggtag agtctcggt gggcgaggag cgtgggtc 56880  
 gggcagctga cctcaccgt tacggcgac tggcggggg tggcgaggag cgtgggtc 56940  
 aggagagtg gaccggcgac cggcggggg tcttctcag cggctcgcc ccgaagtc 57000  
 tgcactgac cgtatggcg cgttccggc cggagccgt cggcgtagg ggttctata 57060  
 cggcttggc ccatctgtt accggcgcg cggccgctt caggggcgt cggcgccgt 57120  
 ggcgtcagg ccatcggct ttccggag tccaactccc tgggttgta cggagggag 57180  
 ccgcttcta ccatctacc cggcttccc tggatccgc cctccaagc cctcgtttcg 57240  
 tccagcgag gaggcacaac cctgtgtgac ggaatcggt cggctgttc ggcgttcca 57300  
 tgtatcgct cggcgcttc gagcttggg tggcgctgc cggacagga cggagagc 57360  
 tcaccttgc cgtaccagc ccaccggcc gcccgtggc ctggttgcg ctggttcta 57420  
 tgcggcggt cgccaccga gtaccggcc tgacagcaa cggctccac gagggtgct 57480

gggagcaact	cctcgatgcg	ccggccaccc	ccgcgaccga	gtgcgccgtc	atcgsgggagc	57540
cgagcccgcc	ggccctgctg	ggccgsgagg	cgaccaccga	cctggcgtcg	tggsgggaaag	57600
cggttccccc	gctgtgggtg	ggcttggccg	ggcgccgacg	tacaccgggc	cgactggagc	57660
ggccctctgg	ctgggtccag	ggatgaatgg	cgaggagacg	gttcgccggt	tcccgccctg	57720
ccgtcgtcac	ccgtgggtcg	gtggcggctg	gtgcggcgca	ggtcgtgcgc	gacgctgcgc	57780
gtgcccgctt	gaccggcctg	gtgaagtccg	cgagttcgga	gaacccgggc	cgcttctctg	57840
tgggtggatgt	ggacggcacc	accgagtctt	ggcgggcgct	ggcgactctc	ggcgccggcg	57900
acgagcccca	gatcgagctc	cgccagcgcc	aggctagctt	ccccgccttc	gtcggttccg	57960
gtgagcagcg	cggtctcgctg	ctgcccccgg	cgsgggcgga	cgcttggcgc	ctggagacag	58020
cgaggccggc	cagcttggac	gggctccggc	tgcgcccttc	caggagccgc	caggccggcg	58080
tgcctccggg	cgaggttcgg	atcgcgcttc	gtgcgcaggg	ctcaacttcc	gtctgactgt	58140
tgggtgcgct	cgcatgtatc	ccggcgggac	tgcactctct	cggcagcgag	atcgccggcg	58200
aggctctgga	gaccggcgat	gggggtgacc	ggcttcgggt	gggcgacggc	gtatcgggcc	58260
tggctccagg	cgecttggct	cgatggccg	tgcgcgacag	ctggcgggtc	gtacgagatc	58320
cgctccggct	cagcttcacc	cgccggcccg	gtgttccggt	cgcttctctc	accgcccgtt	58380
ctgtagagct	tgaactgggt	ggcgctggcg	cgsgccagcg	ggtgcttctg	cacgcggcgc	58440
ccgggtggct	gggttaccgg	cggttgcgac	tgcggcgctt	attgggggct	gaggtgtatg	58500
ccagcgcgac	cgccccagac	caggagtatg	tggcggtatc	ggcgctggac	ggcgccctga	58560
tgccttctct	cgccaccctg	gacttgcgtt	ccagcttccc	tggagtcgac	gtcgtctgta	58620
acttccctggc	cgsgggagtc	gtggaccgct	cgctgggggt	gttgcgcgag	ggcgcccggt	58680
tctgtgagat	gggcaagacc	gatgttcggg	algttcggcg	gtacgacggt	gtgactgtac	58740
ggagcttcca	cctggggcag	ggcggtcccg	agctgatcgc	ccgaatgctc	ggttgagttgg	58800
tggagtggtt	cgagggccgg	gaactctact	cgcttcgcac	agccgcttgg	gatgtccggc	58860
cgcggtgggg	cgcttctcgt	tggatgagcc	aggcccgcca	cacaggcaag	atcgtcctga	58920
cggttcggcg	cgacttggac	cgccagcgca	cggttctgct	caccggcgcg	cgccggcgcg	58980
tggcgcgctt	gctcgccggg	caccttggta	cggaacacgg	gctacgacac	ctgcttcttc	59040
tcttccgcac	gggagaaacg	ggcgcttctc	gtcgtgaact	ggaggagctc	ggcgccggag	59100
tacggatcgc	ggccttgcac	atggctgacc	ggcgggcggt	ggccgaactc	ctcgacggca	59160
tcccgctcga	cgaccctgct	accgggtgtt	tccacggcg	gggtgtcttc	gacgacggcg	59220
tgtatccggc	cctcgacttc	cttggcttgg	cacgggtgct	ggcttcgaag	gtggagcgcg	59280
ccctccacct	cgacgaactc	acggcgagcg	tggaccttca	ggcggttctc	ctatcttctc	59340
ctatgtcggg	tctcttggcg	ggcttcggcc	aggccgggta	cgcgccggcg	acatgttctc	59400
tctagcgctt	cgcccgagcg	cgcggtgccc	aggcgctgcc	cgcgctgttc	ctgggttggg	59460
gttttgggga	gaccctggcg	cgatgaccgc	cgacactgag	cgacacggac	ctgcgccgca	59520
tgggcccggat	cggtatgctc	gggcttaccg	gcaacgaggg	catggaaact	ctcgacggcg	59580
cttggcagag	cgcgcgaggc	ctgcttggtc	cggttcgctg	ggaccaccgg	gtcttgcggg	59640
agcgccgcttc	ctcgggcgcc	ggggtgccc	ccctgcttgc	gaggcttggg	cgggcccgca	59700
ggcgcccgat	gtgttcggag	agcgccagag	ggcgccggcg	cgggcttggg	gagccagctg	59760
cgacgctccc	ggagggcgag	cgccggcgca	tgtctatcga	gctgggtggc	ggcgacgttc	59820
cccggtgctt	ggggcatatg	ggaccgagtc	cggttctggg	ggaccgcccg	tcaaggaagc	59880
cggtcttcca	ctcgctgacc	tccgtggagt	tccgcaacgc	gctgaacgaa	gtccgacggc	59940
tgcggcttcc	tggacacctg	gtgttcgacc	accgccaccc	taccagctgt	cgggcccgcg	60000
cgacgcccct	gctggccggg	cgagagacgg	cgacaacgct	tgttccccc	accttccgcg	60060
acgaggaact	cgaccgactg	gcaacggtgc	tgtgttacc	cgcttgaac	atggcggtatc	60120
gggacggcct	cgccggccgg	cttcggacct	tggcttccca	gcttggcgag	cgacttggct	60180
cgcccgatgg	cagcacgctt	cgccagcgga	tccagtccgg	caccgatgac	gagcttcttc	60240
agttgtctga	cgacaggttc	gagaactcat	gagccaacac	cagcatgctt	ctgacgcgct	60300
ggggacggcg	gatgttccga	tgacacagtt	tccgacgaac	gaggacaagc	tccgcgctga	60360
ttctaagcgg	cgcgctacgg	acctgcacca	caccggtgag	cagcttggccg	cgggccggcg	60420
caagaaacgg	gaaccgctgg	gcatctgttc	gatgagctgt	cgcttccctc	cgggagcttc	60480
gtcgcccgaa	gccttgtggc	agcttggctg	tggcggtgaa	cagctgatac	cgctgtttcc	60540
caccgacctt	ggatgggacc	tgcagggcct	ctacaacccg	gatccgggga	acagttggcc	60600
cacctatcgt	cgagaggggg	gggttctgtc	cgacggcgac	gagttcgacc	cgccgttgtt	60660
cgggatctcc	cccgctgagg	cgctgggaat	ggaccgccag	cagcgcttga	tgtctggagac	60720
ctctggggag	gccttccagg	ggggccggcat	cggttcggca	tccggcagac	cgacggcgag	60780
cggtgttctc	atcgggcgct	cgcccgaggg	ctacagcttg	ctgttccaga	actcgcgggga	60840
ggggccggag	ggcctctcgg	caccgggtga	ctcgggcagc	gtgacttccc	ggcggtgtct	60900
ctacaccttc	ggccttcgaag	gacctgcggt	cacactggac	accgctgtct	cctcgttctc	60960
gttgcctctt	cacctggccc	tgcgctcggt	tccggagggc	gagtgctcca	tggccttggg	61020
ggcgcgcttc	tgggtgatat	gcacggcgcg	gatcttctac	gagttcagcg	cgacggcgag	61080
tcttcggcg	gagggccggt	gcaagccgtt	cgccggcgcg	gggacgggca	ccagctgggg	61140

ggagggcgcc	ggagtcgtcc	tcatcgagcg	gctggaggac	gcccggacga	acggcgaccc	61200
gggtactggcc	gtcatccggc	cgagtgccat	caaccaggac	gggtccagca	acggcgtagc	61260
tgccccgcac	ggggcgctcg	agcgggcgct	gaticcagag	ggctggcgcc	acggcgagct	61320
gacccggccg	cagatcgaca	tggtcgagcg	acacggcacc	ggcaccctgc	tgggggaatc	61380
gtcgcagcgc	caggcacctg	tggaaacgta	cggtgccaac	cgccccggcg	accggccgct	61440
ctggcttggct	tgggtcaagt	ccaacatcgg	acacaccagg	ggcgcgccgc	gtctcgctgc	61500
cgctatcaag	accgtacagg	cgctcgacga	cgccaccctg	ggcaggacac	gtcacgtcga	61560
cgccgcggac	cgccgcgtgg	actgtctgtc	gggtgggggt	gaactgtctg	ccgacgacca	61620
cggtgtggcc	gagacggggc	agcccccgcc	agcccgctgc	tctctgttgc	gggtcagcgg	61680
caccaacggc	cagtcgtctc	tggaaacagg	gcccgccttc	gagaaacccg	ccctccggcg	61740
tccggggagg	gaccgcgtgc	cgccgcggcg	ggatctcccg	ctggtagtct	cgggcaagac	61800
ggcggaagcc	ctcggggctc	agggcgggaa	cctgggtgcc	caigtgcgcg	aggacccgga	61860
ctctcgggct	gaggacctcg	ggatctcgct	ggccaccacc	aggctggccc	tgggacacgg	61920
ggccgctctc	gtggcgggca	cccccgagcg	attcttccgt	ggctcgaggg	cggtcagcgg	61980
cgccgcggac	cgccgcgtcg	tggacggggg	cggttccggg	ggcgccggca	cgaccgcggt	62040
ctggttcagg	ggcgaggcgc	cccgacgggt	cgcatggggc	ggcgagctct	acggcgagat	62100
ccccggtctc	gcggggttcc	tggacgaggg	ctgtcccat	ctcgaccgct	ttaggaagca	62160
gccccgtagg	gacgtgctgt	tgcgtcccca	ggggcaggcc	gaggcagcgc	tcctggacgg	62220
taccgagatc	gcccagccgg	cccgttccgc	cttggagggt	ggcggtgttc	ggacccctgga	62280
gtctctgggt	gtgacccccg	actacctcgc	cgacacatcc	atcggtgagc	tgcctggccg	62340
ccatgtggcc	gtgtgtctct	cgctggggaga	cgccaccggc	ctgggtgacc	tcggctggca	62400
ccatgatgaa	cagctccccg	cgggggggcg	catgctcgcc	ctgcaagctt	ccgaagccgg	62460
tggtgtcccg	ctctctcagg	ggcgccgatgg	tggtgtgtcc	gtcgccggcg	tcaaacagcc	62520
cgctctccac	gtgtgtccgc	gagacagcga	cgccctcgcc	ggcctcgccc	ggcaggccgg	62580
ctctcagggc	atcaaggccc	ggccactcac	tgtcagccac	ggcttccact	ccccgtcgt	62640
ggacccccgc	ctcgagcgct	accgcgagac	cgccgagcag	ctctcttacc	accgcggcgg	62700
tattcccgatc	atctcgagcg	tccagcgccg	gtccgttacc	accgagatgt	ccgaacccgg	62760
ctactgggtc	cgcgacggcc	ggcaggccgt	ccggttcacc	galtccgtgg	ccagctcgct	62820
cgagcacggc	accaccgctc	acttggaaat	cgcccccggc	ggcgtctctc	ctgcgatgac	62880
cccgaaacac	ctggcgggcg	acggcacctc	ggcgaaaggc	tccaccttgc	cgacggtagt	62940
cgcgaggaaac	cgcccgggagc	cgagggtctc	gaccagcgcc	gtgtcccgag	tgttccggcg	63000
ggcgaccggc	gtcgactggc	ggggcggtgt	cgcgagatgg	galtggcgag	ctgtcgagct	63060
ggcgacctac	ggcttccagc	ggacggcgta	ctggcccgag	gcatcactga	ccggcgccgg	63120
cgggggcgcc	tccggcgagt	cgctgttcca	ctcgctcggg	gtggcggtga	ggcgccaggc	63180
cacggcgccg	ggcgacgact	ggggcggtgt	cgcgggggcc	gacgcgctgc	ccggccaggg	63240
cttcggccag	ctggcgctcc	tgggggagac	gatcgacggc	ggaatggccc	caccctcgac	63300
gggtgtgtgt	ccgtgtctgc	ctccggcgga	cgcgcccgag	gattccggcg	ccacgcagca	63360
cgccgcccac	cgggcgctgg	cgctgggtca	ggcttggctc	ggcgacgagt	gatttacctc	63420
ctccggcggt	gtgttctctc	ccggtgggtg	gggtggcggt	accgacgagg	acataccgca	63480
ggactctcgt	gagcgcttcg	catacggctc	cggttggggt	ctgtcgtggt	cgcccgagac	63540
ggagaacccg	ggcgcggttc	ggcttggtga	ctcgacccc	gacggcgacc	ggcgccggcg	63600
ggcgacggcg	tggccgggtc	cgccggccgc	cttgagcggc	gacgaaccgc	agctggcgat	63660
ggcgccggcg	tgggttcagg	ctcccgggct	caccgggggt	acggcccgcg	caaaggaccc	63720
ggacccggca	ccccgggggt	tggaaacagg	gggaaccgtg	ctgataccgg	ggcgccaggc	63780
tggactcgga	ccgctgtctg	cccggcatct	ggctgtcgag	cacggcgctc	ggcacttctc	63840
ctgacgagcg	cgctcgggcg	cgcgccggag	cgcgcccgac	gcatgcttgc	acgagctcgc	63900
cgaccttgggt	cgccagggcca	ccgttggctc	ctcgacacct	gctgaccggg	agcgcggtgg	63960
cgccctctgt	cgccaggttgc	cgcccgccgc	tccgctgacc	cggttggctg	acggcgccgg	64020
cgctctggac	gacggcggtg	tccggtccct	gagcccgga	cgctctgacg	gggttacttcg	64080
gcccgaaggc	gacggggggc	tgcacctgca	tgaactgacc	aaggatctgg	ggcgcccca	64140
cttcatctgt	tctctcttga	cccggggtgc	ctctcgcgat	ggcgccaggg	gcaactacgc	64200
ggcccggaac	agcttctctg	acgcgctggc	ccagcaccgg	cgggcagcag	ggcttggccg	64260
tgtctcgact	gctcgggggaa	cgtagggacc	gagcgccggc	atgaccggcg	ggcttgacggc	64320
cgagacacct	gagcgcatga	cgaaaggagg	catgccacct	tgttcccccc	gggacgggct	64380
ggcgctcttc	gatgcggcca	tgcgttccgg	cgggggccgt	gtggctctgc	cggttctctg	64440
tctcgacctg	ctgggttccc	ggatcgggac	gaacgtaccg	gcgctgctgc	ggcgccctat	64500
cgagccccgc	ccgctggagg	cgctcgccc	agggggggca	cgcgagcgac	tgcctctggc	64560
gatggccttc	tgtctccggc	cgagggcgac	ggggcgctac	ctggacctgg	tccgcccggc	64620
cgcgcccgac	tgtctggagg	atgacggctc	ggcgccatct	gaccggagcg	gtgagcttct	64680
cgagacggcg	ttagcactcc	ttagcagcgt	ggagctcgcc	accgggctgc	ccgagggcac	64740
cgagctggcc	gtcccgccgc	gttacctcta	cgagatcccc	accccggaac	tgttggcgca	64800

acacctggcg	gccgcgttgg	ccgagtcgcc	gcagtcggcg	gcgcgcaccg	gagccgacgg	64860
accggccgag	ccgtgagcgg	tgcctttcca	gcaggcgat	gacctcgga	aggtcaccga	64920
gggcgatgacc	ctgctcagga	gcgcgtccgc	gctccggccg	acctacgaca	cccttcgga	64980
ccctcagttaa	ctgcgcagcg	ccacttcgcct	ggcccgatgg	cccgacgtg	ccacgtgct	65040
gtgctttctc	gccatctgag	cactcgcagg	ctcgcaccag	tactcgctc	tcgcctcgtc	65100
cttcgcgcag	gaacgggacg	tctcggctct	ctacgcgcg	gggttcttcg	ccggggagct	65160
cttcgcgcacc	agcctcgaaa	cggatcatga	caccacgtgc	gaacccgtgc	gcgcgcagcg	65220
cgccggacgt	ccggtggttc	tgcctggcgc	gtcttcggcg	ggctggctcg	cccatggcgc	65280
ccgcgcccg	ctggaggcgc	tgggaacacc	accggcagcc	tggttcctgc	tggagaccga	65340
cgttcgggac	gaccagttcc	tcgcccgtga	ccaggaccgt	ttcatcgccg	gagttcttga	65400
ccggcaggag	cggtttccca	tcggggagga	cgtcagcctg	tccgcgaagg	ctgggtatct	65460
gcacgttcgc	gacggcttga	agccaccgcg	gatctccgtc	ccggaaactc	tggttcaccga	65520
gagtgagccg	ctgcccgacc	cttcggcccg	cccgcgcagg	gccgccgact	ggcggagctc	65580
atggcatgtg	gcacagcaca	gcgtcgaggt	gcccgccgat	cacttcacga	tgtcggagga	65640
attcaacgac	gccacggccc	acggcgttcg	acgttggctt	ctcgacattg	actgaagagg	65700
ctgtccattg	atctcgaaa	caactttctc	tcccggcat	acctacggaa	ccgcgaccgg	65760
ctcaacgcgg	caattgcgtc	cgccgacctt	gttcaacgtg	ccgtggcttc	ggggggcctg	65820
tccgtctggg	tggtagcccg	ctacgaggac	gtgcgcgcgc	tgtctccgga	tccaggctg	65880
ggcaaaagcg	tcacgcagct	ccgcgagcgc	gtactgtcta	acgcgggtga	cgacgacggg	65940
atcagccagt	tcacgcagct	ccctaccgag	cacatgtcta	acagcgacc	accggaccac	66000
accggcttgc	ggccgcttgg	cgccaaaggc	ttaccgcgcg	gcccataga	acagcttcgc	66060
cccaggatca	cgagagatct	cgacaatcta	ctggaccggc	tgaatccggg	tcaggaggtc	66120
ctgtcgtctc	ctgtcttcgc	ctcccgatg	ccgaccactg	tgaatcgaca	actgctcggc	66180
gtcgcgtccg	tcgaccggct	gtccttcacg	cacttggtcca	atgtgctggt	gtcgaccagc	66240
gaagtccggc	aactggccga	ggccggcgca	gcgaggttcg	ccatctggc	acagctcaic	66300
gcggcaaac	gcgccaaacc	cttgacgac	ctgctcacca	agcttggtga	agccaccgac	66360
aacggcgacc	agcttctcga	gacggaactc	tgscgcagcg	ccittctgct	cgcttccggc	66420
gggcacgaga	ccacgggtga	ccctatggc	gccggtagcg	tcacttctg	ccgagaaagg	66480
gaccagctcg	cccggtttgc	ctccgacctc	acgtctgttc	ccggcgcgat	cgaggagctc	66540
atacgctacg	acggggccgg	ggcgatggct	ctccgcgaca	ccctggagcc	ggctgagctc	66600
ggccggttga	ccatccggcg	ccagcaggtc	gtcttgcctt	cgtctcctc	ggcgggccgc	66660
gacttccacc	gggttcagga	gcggcaccgg	ctcgacatcg	ccggctccat	ccggggccgc	66720
gtggggttgc	ggcacggtat	ccaccactgc	atcgccgccc	cgtctccgag	gcttggaggg	66780
gagatcgctt	tccgggctt	gctcaccgcg	ttcccgacc	tgggcttcgc	ggctccggcg	66840
gaggagctga	actggccgga	cagltcttct	atccggccg	cggaatcgct	ggccgttggtg	66900
ctgtgacgcg	catggggaga	ggggaccgac	ccgtcagttg	cggtcccttc	tcccatacc	66960
cgcgccctac	gcgcacatga	ggatccgacg	gggtctttcg	actacctggg	tcgacttggc	67020
atgcccgag	cagcttggcg	aatacgggac	ttccaggccg	agccggcctt	ccacgggtat	67080
cgccgacacc	accagcgccc	cccgcccttc	ctccgcgcag	cagtttccct	gtacggagct	67140
ccaccgcaaa	ccggccagct	cgagcccgcc	gggttgcacc	aggtccgcca	cacggccgac	67200
gttggtgagc	acgagactgg	ccgcacgacg	agccggaitc	tcaaaagaat	ggcgaccgac	67260
gaggaatctg	cgttcggaat	cgccccgctc	gacaccgcgc	cgaaggccgt	cgtagaccag	67320
ccggccgacg	gtgcgcacat	ccggcccgcc	ggagacttgc	acaaatgctt	agaacgacgc	67380
ggcgcccgac	accagggtct	cccttgcgag	cggttgagat	accggcttgc	ggcgactcag	67440
ggggcagccg	aaggccagcg	aaaggggtgc	gtcggctgct	tcgagggcgc	ggcgaccgac	67500
gatgagcagt	gcgcgcgcca	ccagggcctg	taccagatct	ccggcgccgc	ggcgaggttc	67560
ggcgagccgc	gtcgttctgt	cgggaagtga	ccggagggct	cttacgtgta	tctcgccctg	67620
ctccggcgct	tcacgcgcg	ggctccccag	ataggggcag	agcacggggg	gaaggcgctt	67680
cgcttcgctg	ggccggcgcc	ccgcgttaggc	gaggacatcc	gcttccgggt	gatggccgag	67740
acgggtctcg	atggggcgcc	ggtagctgtc	ggccacgtgt	gccgaggaga	ccatcgccgc	67800
ttccccagcg	gcggcttacc	tcgcgcacac	cgccgcacag	aaggcgacca	cgctcgccgc	67860
gtcgacagat	cggtgatcca	catggagtat	gaagggttcc	tcggccggcg	cgcgacgacg	67920
ggtagggcgc	accagcgccg	cgcacggctc	cagccgcttc	cgcatcttcc	ggcgaggttc	67980
ccaggagccg	ggccggcgga	cgacgagttc	ggcgccggcc	tgttccagcg	ggtagcagac	68040
caactcggtt	cggtccggcg	atattcggtt	gcgaaggag	gggttcgcgc	ccacggagca	68100
ggcggaaggc	cggttgagaa	gcgtttcggt	ggatccgccc	cgtagccgtc	acagcccatc	68160
gatttctgtg	agacattggc	cggaagagcat	gagctctccc	tgggacagct	cacgtggggt	68220
atttcgttgc	atgttttctt	gcgcctttcc	gttccggcgc	ggcgagctac	ggggcgagcg	68280
cgacagatga	ttcccgattc	cgggaggtga	gagggggccc	ggtagccgac	ggccgggtga	68340
ggcccggaag	gggttcgaag	acgatccggg	gccttalcag	ccgggtcagc	ggggcgaccga	68400
gggtgaacgt	gtccgacacc	ggcgccggcca	ccggggggcg	gtcggttcgc	gtcttggtca	68460

cccggttgac	atagcccgcc	tgcatccgcg	cggccagccc	cggccgccc	ccactcacat	68520
tcggtagaa	gatgtccgt	cctgtggcca	tcggccagcg	attgttgacg	gcggcccgca	68580
cggccgccc	tgtggccgg	ctcgtcccg	ccaccaaccc	gtgcctccgc	aggacgtcg	68640
cgagcccgga	agcctcag	ggcgccaccg	acatgccgtg	cccgtaacc	gggttcagg	68700
cggcccgccg	gtcccgccg	accacgaagc	ccttcggcca	gtccggccag	tccgttagt	68760
agcggccggc	gttgaccgtg	gtgcgactgc	tgttgatcgg	cccgatcgcc	tggggcttcg	68820
cgaatagctg	cccatcacc	gaatgccgca	gtctccggcg	gaacgccacg	aagccttcg	68880
gatcacggcg	cggctcgac	ccacgggtcc	cggtcagcgt	gaacatccac	gttcgttctt	68940
cgaatggcag	cagcaccccg	ccctggcccg	scgtgtctgc	ctccgggtcg	ggcagcagct	69000
tcacgatggg	aaagccgctc	tccgccccgg	cggccgccc	gtaccggccg	gtggcgtagg	69060
agagcccgat	gtcgtcttc	acctcgccga	cggccggcag	accgagcgcc	tgaagccagg	69120
tggttcgccc	ggatccacgg	cgggtggcgt	ccaccacgaa	gtccgcttcc	agccggagcg	69180
attcccccga	cgccccgttc	tgggccttga	ccccggctac	ccgggttgca	tcgcccctga	69240
ggcccttgag	gtcaacaccg	ctccgcaggg	tgatcgcgtc	gtcttcagg	acgagggcgc	69300
cgagcgttca	gtccagcagc	ggacgaccac	aggtgaccat	gaactggcgc	ccgggcatcg	69360
ttcggcccca	ccccctcggt	cgacgaggag	cggcccgctg	gggtacctcg	gtccggctgc	69420
caccggccgg	cagcaggcgg	tggaggcttc	cgggcaccag	cgaigtgatg	gtccgtcgcc	69480
cgctcgacat	caggaatgct	gagtgagggg	tctgtgggtg	ggcctttctg	acttccgggc	69540
gttcgagctac	ctggctccgg	tccagcalca	ctaccctcgt	cgaagaattc	gcgagccagg	69600
atgccgatgg	ggcaccagcc	agaccgctgc	cggagaactat	tgcgcgattc	accatattca	69660
tctgtctttc	aacgtcgacg	aacacgtaat	taatacgccg	aattcaagcc	gtgatttttc	69720
cgactatagt	cgacggggat	cgccgctcaa	tactcttggg	ccccctcggt	ctccccgtgc	69780
gtgcagagtg	gateggttta	tatccgttgc	cggttcgatga	ggctcgcaag	gaagaacaat	69840
tgttttcgcg	gaacctacgg	gtgtttccct	ctccgggttg	atccgcttcg	tgttgcctgt	69900
gattggagggt	tcccttgaag	attcttttgc	gtaatcgcta	tggccgcccgc	ccagcttccg	69960
gcgcgcagtg	tcatgtccgc	ggggcgcccg	tgcaccagg	tctgtccgg	gtctctcat	70020
ggcctctggg	gcagggccag	ctggagcttc	agagggcaat	cctccggggg	ggtagaactg	70080
agcttgcggt	acacgcgggt	cagggtgctc	tccacgtgtc	tcatcttgat	gaataacttg	70140
cgcgagattt	caggtttggt	cagacccttg	ggcccgagct	cggcaactcg	cgctctggag	70200
tctctcagat	tggcgccgac	gtccctccg	cgggaattcga	gcgcccagga	gattgccacc	70260
tcgggggggg	gacgatgtgt	ggagccgcat	ggctcgagac	ggacctccgc	actgcaatcg	70320
ccttcgactt	ggccgcccac	atggcgcatg	ggctcgccac	ggctggccac	ggccagttgc	70380
tcttaggttg	agccaggctg	agcaggagac	tggccaggtt	cagccgggtc	cccgcttctc	70440
tgtaacctgt	cggcagccgt	gatgagcagt	cgcttccgtt	cgcccgctc	ggcgaaacac	70500
ggcggagcgc	gcagcactgc	accgtccgtc	ggccgcccga	tggccggcgt	cgcgctgtgc	70560
tactccgcga	gcattccgtc	cgcttgcctc	cgatcttgga	ggccggagcca	ggcatggcgc	70620
gagtcaccct	ggcagggcag	ttctggccag	ggagccagac	cccagcgctc	cgccagccgg	70680
ccgatgctga	ggagatcgga	gagccggagg	tggggccggt	tgcggccag	ggcgtatggg	70740
tcggggcgac	ggagatccgg	gagcccgtag	acactccgga	acagcgccct	ggggaaccgc	70800
cggtccagca	gatagcgac	gtcttctgaa	cgctccatct	cggtgtagac	agttacaggg	70860
acggtcacgc	ggccgcccgt	cagccaggtg	ctggagcggt	cgccgagggc	gtccagggac	70920
attcatggca	ggctctggcg	ctcgctcagc	tggccctgtc	tacgcgcgat	atcgctcgc	70980
acggccggca	acagccgtt	cgagccggg	atccccccga	ggcttgcgtt	cttcaggaaa	71040
acgtcgacc	acgttagccg	cagatccagc	cggccgagcc	ggcttgagca	gttagctctg	71100
gtgagtgata	ggctgagcgt	catgtccgac	agccggcggt	tcggcagcag	ttttctcagg	71160
tcttgatatt	ccccggcgtt	cgctcccgag	tctttagatc	aagtggccag	cgccccagcg	71220
cgcttgcgtg	ggggaggtgc	atggcgccag	tcttttcggg	acagaccgtc	cgccagagcg	71280
ggggatccgg	cacacagggc	gcggcgcatg	cggttcatcg	gggggaagaa	ccagaccgac	71340
ggtttccgca	cgaccgtcag	gtccgttgta	ctggcaagac	cgccgagggc	ggcgctatcc	71400
tcccgcagca	gttctccccc	ttcttccacg	cggcccgagg	tgaccagcag	tggatcagc	71460
agaaagccat	cgacggcgca	gagctcgggt	ccgggtgccc	gtctcccgca	gtagccgtgc	71520
agatggtggc	gttcgacgga	acaggggtcg	acgcccacat	tgcagagtgc	ggcttcagg	71580
cgagatggcg	ccccctccca	ggagtcgggt	ggggcgatct	ggcgagtttc	caggtacggc	71640
cgccgctgtt	cgggctgtct	cgagttcaac	ggcttctcgg	cgccgttccc	cgccgctccc	71700
acatggccag	gttccgtcgc	cggccggctc	tggagcaggt	ggcgggcgat	cgtagcgctc	71760
ccgacccggt	ggcgactcag	cagttccggc	ggccgggtgg	cgagttcgcc	ggccttcttg	71820
ggcgccagta	tgttcagggt	cgcgcgctcg	accagggggt	cgtagaaacg	gttagccgtg	71880
accagttcag	ccgagggcaa	cggaaggata	ctcgggcgca	ttcgggcgcc	gttagccccc	71940
agcagcttct	ccaacagitt	cgccctggag	tcttcgccca	ggaccggcgt	ggcgttggcg	72000
agggacacca	ccgcggggtc	gttgccttcg	acgcagttga	ccgcggaagg	cgccgaagag	72060
ccgtcgccgg	cagggccagg	ggcggtttgg	cctcgccggt	tggcgaccgc	gtgttcttcc	72120

```

aacagcgcgcc gcacgagcag ggggttgcgc ccgctcagcc ggaacacgtc gtccaggaag 72180
gtgtctctccg ccggccggcg ctccaggcgc ccgaccagggt cgacgcacatg gtcccgggtc 72240
atttggcgcca gcgcgatccg gtggagattg agcttgcgca ggaagctcgca gtggaaatcc 72300
ggcccgagtg atgttgcgag tgcctgtacg acgatcagca tcagcctgct ggcaccgagc 72360
gtgcctctcg tggccttcag cagccagcgc cagctcaggg tgtcgagatc cttagtgctg 72420
tcgaggcgca gcaccaccgc tgaccggtcg ccggaggcct cgagtcggcc gcgaagatcc 72480
acgaactcgg cggtttgtgc cgaactcctc gagctcatcc tgggaacatt gtcgaaatcca 72540
aggtcgcggg cgttcaccac gaccgctccg gaggccttca catgctcgcc gaaatttacc 72600
agtaattcgc ttttcccgca gtaggcaccg ccttccaata ccacggtcac agccttgcgc 72660
atctcgcat tgcacaagaa ggaattcagt agatcaagtt ccgagtcgcc ccgcaagaga 72720
tgcatccgaa ttgaatcccc aatctccacc acgaaatgag tgccacgatt gactccgggt 72780
gcacaaicgg ccggccggcg ggttgggttc caticggttc gcttccctcg gtcgccgaat 72840
taagcgtctg cagccggcga ttggggcact acaccgggca agtaagccgc aactcaggca 72900
ggtagcgtgc cgcccgctc gactggacgc ccgggttgca gaacaccgc cgaattgtgc 72960
cgaggagctc gcttttccag aagacgccct ggtgtcgccc gagcccgccg ttgagcgctt 73020
ccggccactt ctggccggcg ccggaatcgt cagcagccga accggtcgcc accaggatcc 73080
atccgagacc caggcgcgct gcacgatcgg ccggagtgaa cgtctccgtc gactccaacc 73140
tcccgcgccca ccgttcaagg caccgagtcg ttggggctcg gtcgggttgc tccgtctcgg ccgtcaggac 73200
tcccgacaaa agggggacgt cagccggagc gctcggttac tccgtctcgg ccgtcaggac 73260
ggacggcgag tcccgagatt ccccgccctc cgacggccgc catgggattc gacgacagac 73320
agccgccatc ccgcctctcg gggccgacgg tcagatctgg ccagatctgg ctggagatca 73380
tcagagcgcg actcgacctg gcaccggctc ctacggccgc gcgctgacac gctactgtca 73440
caccgaaggc gtacgggtca tcgaggtcaa ccagccggag taggcagacc ggcggccagc 73500
cgccaaagac gacgctcgac cgccggccgc ccgccaaagg gtgctgtccg ggcggccacc 73560
cgccaaagcc aagaccggcg gcagagacaa ccttgaacgg atgtcagcg agcatcctt 73620
cgccgcgact ggcggcgta gcccggttga gtcatctca gccaggacc aacggccgag 73680
gttcaaccgc ggcggcgacc ccgaagccaa cgggtcgagc tcacatgtcg ggaacacccc 73740
gccgtcagcc acgtactggc ggaaggctcag gggccgaagg cactggttct ggcctccgga 73800
aagcatgtga cgtgtccccc ggtcaggttc tggatccggg cacttgcgtt gtacactcgc 73860
caggttgtcg ggcacttcca tcgcccggaa caacgcgtcc gccgcaccac gtcacatcca 73920
tgtctgcatc gcgcccagag cctgagcgcg ctgggccata cagccacgc actcagctgg 73980
gtgagctca aggcgcgtc cgcgtctgct gtagccctcg tcggacggcg gagacgtga 74040
aggagctgca ccgaacgtcg cgaggccag cgcgcacttg ccccgatcc cgcgtctcgt 74100
cgcacaactg ccggggcgta accgcctctt tggattcgcc ccgcatcgt attctgtgtc 74160
tcaggggag gagtgtcgg cagcgctct tggattcgcc ccgcatcgt attctgtgtc 74220
ctcgaccaaa ccttcgagcg gatccaggac gttagaactc agctgtcctt tctgtgtc 74280
cgctgtcaag ccctctgca cgtgacgtc atgaattct ccgatcgagg gtgcatttga 74340
ac

```

<210> 2  
 <211> 6532  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 2  
 Val Leu Ser Ala Ala Asp Asp Ala Ile Ala Ile Ile Gly Met Ser Cys  
 1 5 10 15  
 Arg Leu Pro Arg Ala Val Asn Pro Gln Glu Phe Trp Glu Leu Arg Arg  
 20 25 30  
 Asn Gly Glu Ser Gly Ile Thr Glu Val Pro Pro Gln Arg Trp Asp Ala  
 35 40 45  
 Asn Ser Leu Phe Asp Ala Glu Arg Ser Thr Pro Gly Thr Met Asn Thr  
 50 55 60  
 Arg Trp Gly Gly Phe Ile Asp Gly Val Asp Gln Phe Asp Pro Gly Phe  
 65 70 75 80  
 Phe Gly Ile Ser Ser Arg Glu Ala Val Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg  
 85 90 95  
 Leu Val Leu Glu Leu Ser Trp Glu Ala Leu Glu Asp Ala Arg Ile Val  
 100 105 110  
 Pro Glu Arg Leu Arg His Thr Ala Thr Gly Val Phe Val Gly Ala Ile



Trp	115					120					125				
	Asp	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Met	Ser	Ala	Arg	Gly	Arg	Glu	Ala	Val
Thr	130	His	His	Thr	Val	Thr	Gly	Thr	His	Arg	Ser	115	115	Ala	Asn
Val	145	Ser	Tyr	Ala	Leu	Gly	Leu	Gln	Gly	Pro	Ser	Met	Ala	Val	Asp
Gly	Gln	Ser	Ser	165	Ser	Leu	Val	Ser	Val	170	Leu	Ala	Cys	Glu	Ser
Arg	Arg	Gly	180	Glu	Ser	Thr	Leu	Ala	Leu	185	His	Gly	Gly	Val	Asn
Leu	Val	Pro	Glu	Ser	Thr	115	215	Gly	Met	Ala	Lys	Phe	220	Gly	Gly
Pro	210	Asp	Gly	Arg	Cys	Phe	230	Thr	Phe	Asp	Thr	Arg	235	Ala	Asn
Arg	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Val	Leu	Lys	Pro	Leu	Ala	Asp
115	Ala	Asp	Gln	245	Asp	Pro	115	Tyr	Cys	255	Val	115	Arg	Gly	Ser
Asn	Asn	Asp	Gly	Ser	Gly	Glu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Asn	270	Ser	Gln
Gln	Ala	Ala	Val	Leu	Arg	Glu	Ala	Tyr	Arg	Arg	Ala	Gly	Val	Asp	Pro
Ala	Gln	Val	Gln	Tyr	Val	Glu	Leu	His	Gly	Thr	315	Gly	Thr	Pro	Val
Asp	Pro	115	Glu	Ala	325	Glu	Ala	Leu	Gly	Ala	Val	115	Gly	Ala	Ala
Pro	Pro	Gly	Asp	Pro	Leu	Trp	Val	Gly	Ser	Ala	Lys	Thr	Asn	115	Gly
His	Leu	Glu	Ala	Ala	Ala	Gly	115	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	355	Val	Val
Ser	115	Ser	His	Arg	Glu	Leu	Pro	Ala	Ser	Leu	Asn	380	Phe	Ala	Thr
Asn	Pro	Arg	115	Pro	Leu	Asp	Ser	Leu	Asn	Leu	Arg	Val	Gly	Asp	Glu
Leu	Thr	Ser	Trp	Pro	Ser	Ala	Gly	Arg	Pro	Met	Leu	Ala	Gly	Val	Ser
Ala	Phe	Gly	Met	Gly	Gly	Thr	Asn	Ala	His	Ala	Val	Val	Glu	Gln	Ser
Pro	Val	Ala	Ala	Arg	Gln	115	Pro	Leu	Ser	Gly	Gly	Thr	Pro	Thr	Asp
Gln	Gly	Gly	Pro	Val	Pro	Trp	Leu	Leu	Ser	Gly	Gly	Ser	Pro	Ala	Ala
Val	Arg	Gly	Gln	Ala	Ala	Arg	Leu	Leu	Ser	His	Leu	Glu	Gly	Arg	Ser
Gly	Leu	Arg	Ala	Val	Asp	Val	Gly	Trp	Ser	Leu	Ala	Thr	Thr	Arg	Ser
Val	Phe	Pro	His	Arg	Ala	Val	Val	Val	Ala	Asp	Asp	Gly	Gly	Tyr	Gly
Gln	Ser	Leu	Ala	Ala	Leu	Ala	Ala	Gly	Ser	Val	Asp	Ala	Gly	Val	Val
Glu	Gly	Leu	Ala	Asp	Val	Ser	Gly	Lys	Thr	Val	Phe	Val	Phe	Pro	Gly
Gln	Gly	Ser	Gln	Trp	Val	Gly	Met	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Asp	Gly	Ser
Glu	Val	Phe	Ala	Glu	His	Met	Ala	Ala	Cys	Ala	Arg	Ala	Leu	Glu	Pro
Phe	Val	Gly	Trp	Ser	Leu	Glu	Asp	Val	Leu	Arg	Gln	Val	Asp	Gly	Thr
Trp	Ser	Leu	Asp	Arg	Val	Asp	Val	Val	Gln	Pro	Val	Leu	Trp	Ala	Val

Met Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly Val Glu Pro Ala  
 610 615 620  
 Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala  
 625 630 635  
 Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser  
 645 650 655  
 Arg Ala Ile Ala Glu Ala Leu Ala Gly His Gly Gly Met Leu Ser Ile  
 660 665 670  
 Ala Ala Pro Ala Thr Glu Val Thr Ala Leu Ile Thr Pro Trp Gly Arg  
 675 680 685  
 Gln Ile Thr Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser Val Val Val Ala  
 690 695 700  
 Gly Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu Leu Glu Thr Arg  
 705 710 715 720  
 Gly Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Thr Pro  
 725 730 735  
 His Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp Leu Ala Val Ile  
 740 745 750  
 Gln Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr Val Thr Gly Ala  
 755 760 765  
 Trp Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu  
 770 775 780  
 Arg Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr Leu Leu Asp Gln  
 785 790 795 800  
 Asp His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro Val Leu Thr Thr  
 805 810 815  
 Ala Ile Gln Glu Thr Leu Asp Val Thr Asp Thr Ala Ala Val Ala Thr  
 820 825 830  
 Gly Thr Leu Arg Arg Asn Glu Gly Ser Leu Arg Arg Phe Gln Leu Ala  
 835 840 845  
 Leu Ala Glu Leu Val Thr Arg Gly Leu Thr Pro His Trp Pro Ala Leu  
 850 855 860  
 Tyr Pro Asp Ala Arg His Thr Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg  
 865 870 875 880  
 Glu Arg Tyr Trp Val Gly Ser Ser Ser Val Arg Asp Ala Ala Pro Ala  
 885 890 895  
 Pro Gln Pro Asp Pro Ala Thr Gly Arg Ala Ala Gly Pro Ala Ser Gly  
 900 905 910  
 Arg Ala Ala Val Asp Gly Gly Asp Gly Pro Ala Glu Leu Leu Ala Leu  
 915 920 925  
 Val Arg Ala His Val Ala Val Val Leu Gly Glu Thr Thr Pro Asp Ser  
 930 935 940  
 Val Asp Pro Lys Leu Thr Phe Lys Gln Leu Gly Phe Asp Ser Val Met  
 945 950 955 960  
 Ser Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Ser Ser Ala Thr Gly Ser Ser Leu  
 965 970 975  
 Pro Ser Thr Val Leu Phe Asn His Pro Thr Pro Asp Arg Leu Ala Arg  
 980 985 990  
 His Leu Ser Ala Glu Ala Ser Ser Gln Val Glu Gly Ala His Asp Ala  
 995 1000 1005  
 Ala Pro Thr Gly Ala Ala Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Gly  
 1010 1015 1020  
 Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Ala Ser Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu  
 1025 1030 1035 1040  
 Val Thr Ser Gly Gly Asp Ala Ile Ser Gly Phe Pro Thr Asp Arg Gly  
 1045 1050 1055  
 Trp Asp Leu Glu Val Met Tyr Asp Pro Asp His Arg Arg Pro Gly Thr  
 1060 1065 1070  
 Ser Ser Thr Arg Glu Gly Gly Phe Leu Tyr Glu Ala Gly Asp Phe Asp  
 1075 1080 1085  
 Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Ser Ala Met Asp Pro

1090 1095 1100  
 Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Val Glu Arg Ala  
 1105 1110 1115 1120  
 Gly Ile Asp Pro Leu Ser Leu His Gly Thr Arg Ala Gly Val Phe Val  
 1125 1130 1135  
 Gly Ala Met Ala Gln Glu Tyr Gly Pro Arg Leu Asp Glu Gly Ala Asp  
 1140 1145 1150  
 Gly Tyr Glu Gly Phe Leu Leu Thr Gly Gly Leu Thr Ser Val Leu Ser  
 1155 1160 1165  
 Gly Arg Leu Ala Tyr Ser Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val  
 1170 1175 1180  
 Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Val His Met Ala Ala Gln  
 1185 1190 1195 1200  
 Ala Leu Arg Gln Gly Gln Cys Ser Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr  
 1205 1210 1215  
 Val Met Ser Gly Pro Gly Ile Phe Leu Glu Phe Ser Arg Gln Ser Gly  
 1220 1225 1230  
 Leu Ala Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala Ala Gly Ala Asp Gly  
 1235 1240 1245  
 Thr Gly Trp Ala Glu Gly Val Gly Val Leu Val Leu Glu Arg Leu Ser  
 1250 1255 1260  
 Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser  
 1265 1270 1275 1280  
 Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly  
 1285 1290 1295  
 Leu Ala Gln Glu Arg Val Ile Arg Glu Ala Leu Thr Asp Ala Gly Leu  
 1300 1305 1310  
 Ser Pro Ala Asp Val Asp Leu Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Thr  
 1315 1320 1325  
 Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln  
 1330 1335 1340  
 Gly Arg Pro Ala Asp Arg Pro Leu Arg Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn  
 1345 1350 1355 1360  
 Ile Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Thr  
 1365 1370 1375  
 Val Met Ala Val Arg His Ala Thr Met Pro Gln Thr Leu His Val Asp  
 1380 1385 1390  
 Ala Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ser Gly Gln Val Arg Leu Leu  
 1395 1400 1405  
 Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Glu Ser Asp His Pro Arg Arg Ala Ala  
 1410 1415 1420  
 Val Ser Ser Phe Gly Ile Ser Gly Thr Asn Ala His Val Val Val Glu  
 1425 1430 1435 1440  
 Gln Pro Pro Ala Glu Val Ser Ala Val Thr Gly Pro Ser Pro Met Ala  
 1445 1450 1455  
 Pro Asp Glu Ala Val Pro Ala Pro Gly Gln Pro Val Pro Trp Leu Leu  
 1460 1465 1470  
 Ser Gly Lys Ser Pro Glu Ala Val Arg Glu Gln Ala Ala Arg Leu Arg  
 1475 1480 1485  
 Ser Tyr Leu Ala Asp Arg Pro Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ile Gly Trp  
 1490 1495 1500  
 Ser Leu Ala Ser Thr Arg Ser Ala Phe Glu His Arg Thr Val Val Val  
 1505 1510 1515 1520  
 Ala Ala Asp His Gly Gln Phe Arg Glu Ala Leu Gly Ala Ala Ala Ala  
 1525 1530 1535  
 Gly Ser Ala Asp Ala Arg Val Val Glu Gly Val Ala Asp Ile Asp Gly  
 1540 1545 1550  
 Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly Gln Gly Ala Gln Trp Ala Gly Met  
 1555 1560 1565  
 Ala Gly Glu Leu Leu Asp Ser Ser Glu Val Phe Ala Ala Arg Met Ala  
 1570 1575 1580

Asp Cys Ala Arg Ala Leu Ala Pro Phe Val Gly Trp Ser Leu Gln Asp  
 1585 1590 1595 1600  
 Val Val Arg Gln Ala Glu Gly Ala Pro Pro Leu Asp Arg Val Asp Val  
 1605 1610 1615  
 Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala Asp Leu Trp  
 1620 1625 1630  
 Arg Ala His Gly Val Glu Pro Ser Ala Val Val Gly His Ser Gln Gly  
 1635 1640 1645  
 Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala Gly Gly Leu Thr Leu Glu Asp Ala  
 1650 1655 1660  
 Ala Arg Val Val Ser Leu Arg Ser Arg Ala Ile Ala Glu Val Leu Ala  
 1665 1670 1675 1680  
 Gly His Gly Gly Met Leu Ser Val Thr Ala Ala Arg Glu Gln Val Glu  
 1685 1690 1695  
 Glu Trp Leu Leu Pro Trp Glu Gly Arg Ile Ser Leu Ala Thr Ile Asn  
 1700 1705 1710  
 Gly Thr Glu Ser Val Val Val Ala Gly Asp Pro Asp Ala Leu Ala Glu  
 1715 1720 1725  
 Phe Arg Ala Trp Leu Gly Asn Arg Gln Ile Arg Ser Arg Thr Leu Pro  
 1730 1735 1740  
 Val Asp Tyr Ala Ser His Ser Ala Gln Val Glu Ala Val His Gln Arg  
 1745 1750 1755 1760  
 Leu Leu Asp Asp Leu Ala Pro Ile Arg Pro Arg Thr Cys Arg Thr Pro  
 1765 1770 1775  
 Leu Leu Ser Ser Val Thr Gly Gln Trp Leu Asp Thr Ala Ser Met Asp  
 1780 1785 1790  
 Ala Glu Tyr Trp Tyr Gln Asn Leu Arg Arg Thr Val Glu Phe Ala Ala  
 1795 1800 1805  
 Ala Thr Arg Thr Leu Ala Asp Gly Gly His Arg Ile Phe Ile Glu Val  
 1810 1815 1820  
 Ser Ser His Pro Val Leu Val Gly Ala Ile Arg Glu Thr Leu Glu Ala  
 1825 1830 1835 1840  
 Val Glu Val Gln Ala Ala Val Ala Gly Ser Leu Arg Arg Asp Asp Gly  
 1845 1850 1855  
 Gly Leu Arg Arg Phe Arg Leu Ser Leu Ala Ala Leu Val Thr Arg Gly  
 1860 1865 1870  
 Leu Ala Pro Asp Trp Ser Met Leu Cys Pro Gly Val Ser Arg Thr Asp  
 1875 1880 1885  
 Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg Ser Arg Tyr Trp Ile Thr Ala Phe  
 1890 1895 1900  
 Ser Gly Ser Arg Ser Ala Gly Glu Leu Asn Ala Ala Asp Ser Arg Phe  
 1905 1910 1915 1920  
 Trp Glu Ala Val Asp Ser Glu Asp Pro Gly Arg Leu Ala Glu Val Leu  
 1925 1930 1935  
 Ser Leu Asp Asp Asp Ala Ser Leu Glu Pro Val Phe Leu Ala Leu Ser  
 1940 1945 1950  
 Ser Trp Arg Arg Arg His Arg Val Arg Ser Thr Leu Asp Asp Trp Arg  
 1955 1960 1965  
 Tyr Arg Val Thr Trp Gln Pro Leu Pro Gly Ala Ala Val Pro Leu Thr  
 1970 1975 1980  
 Ala Ala Thr Leu Gly Gly Thr Trp Leu Val Ala Val Pro His Glu Asp  
 1985 1990 1995 2000  
 Ala Tyr Val Ser Gln Val Leu Arg Gly Leu Gly Asp Arg Gly Ala Thr  
 2005 2010 2015  
 Val Ile Thr Leu Arg Ala Asp Asp Pro Arg His Gly Pro Leu Ala Glu  
 2020 2025 2030  
 Arg Val Arg Glu Ala Leu Ala Gly Ala Gly Glu Ile Thr Gly Val Leu  
 2035 2040 2045  
 Ser Leu Leu Ala Leu Asp Glu Arg Pro His Pro Glu His Pro Val Leu  
 2050 2055 2060  
 Pro Met Gly Leu Ala Leu Asn Thr Ala Leu Val Arg Ala Leu Val Asp

2065                      2070                      2075                      2080  
 Lys Asp Val Arg Ala Pro Leu Trp Cys Ala Thr Arg Gly Ala Val Ser  
                                  2085                      2090                      2095  
 Val Gly Arg Ser Asp Arg Leu Gly Ser Pro Ala Gln Ala Met Val Trp  
                                  2100                      2105                      2110  
 Gly Leu Gly Leu Val Ala Ala Leu Glu His Pro Arg His Trp Gly Gly  
                                  2115                      2120                      2125  
 Leu Val Asp Leu Pro Gly Thr Val Asp Glu Arg Val Leu Asn Arg Leu  
                                  2130                      2135                      2140  
 Val Thr Val Ile Ser Gly Gln Arg Val His Gly Gln Gly Ala Pro Gly  
 2145                      2150                      2155                      2160  
 Gln Asp Gly Glu Asn Pro Gly Asp Glu Asp Gln Leu Ala Val Arg Ala  
                                  2165                      2170                      2175  
 Ser Gly Val Phe Ala Arg Arg Leu Ser His Ala Pro Val Ser Gly Ser  
                                  2180                      2185                      2190  
 Arg Asn Arg Glu Trp Thr Pro Arg Gly Thr Val Leu Val Thr Gly Gly  
                                  2195                      2200                      2205  
 Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gln Val Ala Arg Trp Leu Ala Arg Asn Gly  
                                  2210                      2215                      2220  
 Ala Glu His Leu Leu Leu Thr Ser Arg Arg Gly Arg Asp Ala Glu Gly  
 2225                      2230                      2235                      2240  
 Ala Ala Glu Leu Ala Ala Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Arg Val Thr  
                                  2245                      2250                      2255  
 Val Ala Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg Asp Ala Leu Ala Arg Leu Leu  
                                  2260                      2265                      2270  
 Ala Gly Val Pro Asp Glu Leu Pro Leu Thr Ala Val Ile His Ala Ala  
                                  2275                      2280                      2285  
 Gly Val Val Thr Thr Ala Pro Leu Asp Ser Thr Gly Pro Glu Glu Leu  
                                  2290                      2295                      2300  
 Ala Glu Val Leu Ala Gly Lys Val Ala Gly Ala His Leu Asp Ala  
 2305                      2310                      2315                      2320  
 Leu Leu Gly Asp Arg Gln Leu Asp Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Asn  
                                  2325                      2330                      2335  
 Ala Gly Val Trp Gly Ser Gly Gly Gln Ala Ala Tyr Ala Ala Asn  
                                  2340                      2345                      2350  
 Ala Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Gln Gln Arg Ser Ser Met Gly Gln Thr  
                                  2355                      2360                      2365  
 Ala Thr Ser Val Ala Trp Gly Ala Trp Gly Gly Ala Gly Met Ala Ala  
                                  2370                      2375                      2380  
 Glu Glu Gly Phe Lys Glu Arg Leu Arg Arg Arg Gly Ile Ile Glu Met  
 2385                      2390                      2395                      2400  
 Asp Pro Glu Leu Ala Val Thr Ala Leu Val Gln Ala Val Glu Ser Gly  
                                  2405                      2410                      2415  
 Glu Ala Ser Ile Ala Val Ala Asp Val Asp Trp Ala Arg Phe Val Pro  
                                  2420                      2425                      2430  
 Gly Phe Thr Ser Asn Arg Pro Ser Pro Leu Ile Gly Asp Leu Pro Glu  
                                  2435                      2440                      2445  
 Val Arg Asp Ala Leu Arg Glu Ala Asp Ser Arg Pro Ala Val Asp Gln  
                                  2450                      2455                      2460  
 Gly Gly Ser Ala Leu Ala Thr Arg Leu Ala Gly Leu Ser Val Leu Glu  
 2465                      2470                      2475                      2480  
 Arg Glu Arg Val Leu Leu Asn Leu Val Arg Thr Glu Val Ala Ser Val  
                                  2485                      2490                      2495  
 Leu Gly His Thr Thr Ala Asp Met Val Asp Ala Arg Arg Pro Phe Arg  
                                  2500                      2505                      2510  
 Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Ile Ala Val Glu Phe Arg Gly Arg Leu  
                                  2515                      2520                      2525  
 Asn Ala Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Ser Val Ala Phe Asp His  
                                  2530                      2535                      2540  
 Pro Thr Pro Ala Glu Leu Ala Gly His Leu Arg Glu Leu Phe Ala Gly  
 2545                      2550                      2555                      2560

Ser Arg Gly Asp Thr Ala Met Pro Val Ser Val Thr Thr Ala Gly Asp  
 2565 2570 2575  
 Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Ala Met Ser Cys Arg Tyr Pro Gly Gly  
 2580 2585 2590  
 Val Arg Thr Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala Glu Gly Arg Asp  
 2595 2600 2605  
 Ala Ile Thr Asp Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp Ile Glu Ser Leu  
 2610 2615 2620  
 Tyr Asp Pro Asp Pro Gly Arg Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Arg Gly  
 2625 2630 2635 2640  
 Gly Phe Leu Asp Asp Ala Ala Ala Phe Asp Pro Ala Phe Phe Arg Ile  
 2645 2650 2655  
 Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu  
 2660 2665 2670  
 Glu Met Thr Trp Glu Thr Leu Glu Arg Ala Leu Ile Asp Pro Thr Thr  
 2675 2680 2685  
 Leu Lys Gly Ser Gln Ala Gly Val Phe Ile Gly Thr Ala His Pro Gly  
 2690 2695 2700  
 Tyr Gly Glu Gly Ile His His Glu Ser Gln Gly Val Glu Gly Gln Gln  
 2705 2710 2715 2720  
 Leu Phe Gly Gly Ser Ala Ala Val Ala Ala Gly Arg Ile Ala Tyr Thr  
 2725 2730 2735  
 Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Met Thr Val Asp Thr Met Cys Ser Ser  
 2740 2745 2750  
 Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg Thr Gly Glu  
 2755 2760 2765  
 Ser Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ala Arg Pro Thr  
 2770 2775 2780  
 Ala Phe Thr Glu Phe Ser Arg His Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg  
 2785 2790 2795 2800  
 Cys Lys Ser Phe Ser Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Ala Glu Gly  
 2805 2810 2815  
 Ala Gly Val Leu Leu Leu Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly  
 2820 2825 2830  
 His Pro Val Leu Ala Val Ile Arg Gly Ser Ala Ile Asn Gln Asp Gly  
 2835 2840 2845  
 Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val  
 2850 2855 2860  
 Ile Gln Gln Ala Leu Ala Asn Ala Ser Leu Ser Pro Ala Asp Val Ala  
 2865 2870 2875 2880  
 Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu  
 2885 2890 2895  
 Ala Gln Ala Leu Ile Ala Ala Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Thr Asp Arg  
 2900 2905 2910  
 Pro Leu Arg Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ser  
 2915 2920 2925  
 Ala Ala Ala Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Ile Arg His  
 2930 2935 2940  
 Gly Leu Leu Pro Arg Thr Leu His Ala Glu Gln Pro Ser Arg His Val  
 2945 2950 2955 2960  
 Asp Trp Ser Ala Gly Ser Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Met Pro Trp  
 2965 2970 2975  
 Pro Asp Asn Asp Gln Pro Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Gly  
 2980 2985 2990  
 Ser Gly Thr Asn Ala His Met Ile Ile Glu Gln Ala Pro Ala Pro Asp  
 2995 3000 3005  
 Glu Pro Glu His Thr Asp Gly Thr Ser Arg Thr Ser Gly Glu Ser Gly  
 3010 3015 3020  
 Ala Glu Gln Ala Arg Pro Leu Pro Met Val Pro Trp Val Leu Ser Ala  
 3025 3030 3035 3040  
 Arg Ser Asp Thr Ala Leu Arg Ala Gln Ala Arg Arg Leu Arg Ala Tyr

3045 3050 3055  
 Ala Ala Ala Ala Glu Ala Gly Ser Ile Cys Asp Ile Gly Trp Ala Leu  
 3060 3065 3070  
 Ala Thr Thr Arg Ala Thr Leu Asp Asp Arg Ala Val Val Ala Ala  
 3075 3080 3085  
 Glu Arg Glu Gly Phe Leu Thr Ala Leu Asp Ala Leu Ala Glu Asp Arg  
 3090 3095 3100  
 Thr Ala Pro Gly Leu Val Arg Gly Ala Ala Gly Thr Gly Val Arg Ser  
 3105 3110 3115 3120  
 Ala Phe Leu Phe Ser Gly Gln Gly Ser Gln Arg Leu Gly Met Gly Arg  
 3125 3130 3135  
 Glu Leu Tyr Asp Thr Ser Leu Val Phe Ala Glu Ala Leu Asp Glu Val  
 3140 3145 3150  
 Cys Ala Gln Leu Asp Gly His Leu Asp Arg Pro Leu Leu Arg Val Leu  
 3155 3160 3165  
 Phe Ala Ala Glu Gly Ser Asp Asp Ala Ser Met Leu Asp Gln Thr Ala  
 3170 3175 3180  
 Phe Thr Gln Ala Ala Leu Phe Ala Val Glu Val Ala Leu Phe Arg Leu  
 3185 3190 3195 3200  
 Val Trp Ser Trp Gly Leu Arg Pro Asp Phe Leu Ile Gly His Ser Val  
 3205 3210 3215  
 Gly Glu Val Ala Ala Ala His Val Ser Gly Val Leu Ser Leu Ala Asp  
 3220 3225 3230  
 Ala Ala Thr Leu Val Val Ala Arg Gly Arg Leu Met Gln Ala Leu Pro  
 3235 3240 3245  
 Ser Gly Gly Ala Met Val Ala Leu Gln Ala Gly Glu Glu Val Arg  
 3250 3255 3260  
 Leu Ser Leu Ala Gly Leu Glu Asp Val Val Gly Val Ala Ala Leu Asn  
 3265 3270 3275 3280  
 Gly Pro Ala Ser Thr Val Ile Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Pro  
 3285 3290 3295  
 Val Ala Ala His Trp Arg Ala Gln Gly Arg Lys Thr Arg Arg Leu Lys  
 3300 3305 3310  
 Val Ser His Ala Phe His Ser Pro Arg Met Glu Pro Met Leu His Arg  
 3315 3320 3325  
 Phe His Ala Val Leu Lys Thr Leu Ser Phe Ala Glu Pro Ala Ile Pro  
 3330 3335 3340  
 Val Val Ser Asn Val Thr Gly Arg Pro Ala Glu Arg Thr Glu Leu Cys  
 3345 3350 3355 3360  
 Ala Ala Asp Tyr Trp Val Arg His Val Arg His Thr Val Arg Phe His  
 3365 3370 3375  
 Asp Gly Ile Arg Ala Leu Glu Ala Glu Gly Val Ser Ala Phe Leu Glu  
 3380 3385 3390  
 Leu Gly Pro Asp Gly Thr Leu Ser Ala Met Val Arg Asp Cys Leu Asp  
 3395 3400 3405  
 Thr Ser Arg Pro Val Val Thr Ala Pro Val Leu Arg Arg Asp Arg Thr  
 3410 3415 3420  
 Asp Val Ser Ala Ala Leu Thr Ala Leu Ala Glu Ala His Gly His Gly  
 3425 3430 3435 3440  
 Val Pro Val Asp Trp Ala Ser Leu Phe Ala Gly Ser Thr Ala Arg Ala  
 3445 3450 3455  
 Val Glu Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg Glu His Phe Trp Leu Asp  
 3460 3465 3470  
 Ser Val Thr Gly Ser Ser Asp Met Ser Thr Ala Gly Leu Ala Ser Pro  
 3475 3480 3485  
 Asp His Pro Leu Leu Gly Ala Val Thr Thr Val Ala Gly Glu Asp Gly  
 3490 3495 3500  
 Leu Leu Phe Thr Gly Asn Leu Ser Val Arg Thr His Pro Trp Leu Ala  
 3505 3510 3515 3520  
 Asp His Arg Ile Thr Gly Ser Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Leu  
 3525 3530 3535

Glu Leu Ala Val Gln Ala Gly Asp Gln Ala Gly Cys Gly Arg Val Glu  
 3540 3545 3550  
 Asp Leu Thr Leu Leu Ala Pro Leu Val Leu Pro Glu Gly Gly Ser Val  
 3555 3560 3565  
 Arg Val Gln Met Lys Val Gly Glu Pro Asp Ala Thr Gly Arg Arg Thr  
 3570 3575 3580  
 Ile Glu Val Tyr Ser Ser Asp Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Trp  
 3585 3590 3595 3600  
 Val Leu Asn Ala Ser Gly Met Leu Ala Gly Glu Pro Val Glu Ala Pro  
 3605 3610 3615  
 Pro Ser Leu Thr Thr Trp Pro Pro Glu Gly Ala Val Pro Val Pro Leu  
 3620 3625 3630  
 Asp Gly Phe His Asp Arg Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro  
 3635 3640 3645  
 Thr Phe Arg Gly Leu Ser Ala Ala Trp Ser Arg Gly Asp Glu Ile Phe  
 3650 3655 3660  
 Ala Glu Ala Ala Leu Pro Ser Gly His Arg Gln Asp Ala Ala Arg Tyr  
 3665 3670 3675 3680  
 Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Met Glu Leu  
 3685 3690 3695  
 Arg Glu Pro Arg Pro Ala Gly Asp Gly Val Arg Leu Pro Phe Ala Trp  
 3700 3705 3710  
 Asn Gly Phe Ser Leu His Ala Ser Gly Ala Glu Ala Val Arg Leu Arg  
 3715 3720 3725  
 Leu Ala Pro Thr Gly Ala Asp Ala Leu Ser Val Thr Leu Ala Asp Ala  
 3730 3735 3740  
 Ile Gly Arg Pro Val Ala Ser Ala Arg Ser Leu Ala Leu Arg Glu Leu  
 3745 3750 3755 3760  
 Ser Ser Asp Leu Leu Arg Pro Ala Ser Val Ser Tyr Gly Asp Ser Leu  
 3765 3770 3775  
 Phe Arg Thr Ala Trp Ile Pro Ala Leu Val Gly Pro Glu Ala Glu Ser  
 3780 3785 3790  
 Gly Pro Val Arg Pro Ser Ala Gly Trp Ala Val Leu Gly Pro Asp Pro  
 3795 3800 3805  
 Leu Gly Ala Ala Asn Ala Leu Asn Leu Thr Gly Thr Ser Cys Ser Cys  
 3810 3815 3820  
 Tyr Pro Asp Leu Ala Ala Leu Ile Ala Ala Val Asp Gly Gly Ala Ala  
 3825 3830 3835 3840  
 Val Pro Glu Ala Val Leu Ala Pro Tyr Ala Ala Glu Pro Ala Pro Asp  
 3845 3850 3855  
 Ala Gly Ser Pro Ala Asp Ala Val Arg Ala Ser Thr Gly Arg Ala Leu  
 3860 3865 3870  
 Gln Leu Leu Gln Ser Trp Leu Ser Glu Asp Arg Leu Glu Arg Ser Arg  
 3875 3880 3885  
 Leu Ile Val Leu Thr Arg Gly Ala Val Ala Val Gly Thr Asp Glu Gly  
 3890 3895 3900  
 Val Thr Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Arg Gly Leu Val Arg Ser Ala  
 3905 3910 3915 3920  
 Gln Ala Glu His Pro Gly Arg Phe Ser Leu Val Asp Ile Asp Asp Arg  
 3925 3930 3935  
 Glu Glu Ser Trp Ala Val Leu Ser Ala Ala Ala Val Ser Asp Glu Pro  
 3940 3945 3950  
 Gln Leu Ala Leu Arg Cys Gly Gln Met Lys Val Pro Arg Leu Gly Ser  
 3955 3960 3965  
 Val Asp Val Pro Thr Thr Gly Met Pro Glu Met Pro Asp Val Trp Gly  
 3970 3975 3980  
 Val Asp Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Gly  
 3985 3990 3995 4000  
 Leu Val Ala Arg His Leu Val Ala Gly His Gly Val Arg Arg Leu Leu  
 4005 4010 4015  
 Leu Cys Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Val Glu Leu Val



4020 4025 4030  
 Ala Glu Leu Thr Ala Leu Gly Ala Asp Val Thr Val Ala Ala Cys Asp  
 4035 4040 4045  
 Ala Ala Asp Arg Asp Ala Leu Ala Leu Asp Thr Val Pro Ala  
 4050 4055 4060  
 Thr His Pro Leu Thr Gly Val Val His Thr Ala Gly Val Ile Asp Asp  
 4065 4070 4075 4080  
 Ala Thr Val Thr Thr Leu Thr Pro Glu Arg Ile Asp Ala Val Leu Arg  
 4085 4090 4095  
 Pro Lys Val Asp Ala Ala Leu Asn Leu His Gln Leu Thr Ala His Leu  
 4100 4105 4110  
 Gly Leu Thr Arg Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Leu Phe Gly  
 4115 4120 4125  
 Gly Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala  
 4130 4135 4140  
 Leu Ala Gln His Arg Arg Ala Asn Gly Leu Asn Gln Ser Leu Ala  
 4145 4150 4155 4160  
 Trp Gly Leu Trp Ala Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Asp Ala  
 4165 4170 4175  
 Ala Asp Leu Ala Arg Val Ala Arg Ser Gly Leu Thr Ala Met Pro Thr  
 4180 4185 4190  
 Gly Asp Gly Leu Ala Leu Leu Asp Thr Ala Gln Arg Val Asp Glu Ala  
 4195 4200 4205  
 Thr Leu Val Thr Ala Ala Leu Asp Thr Arg Ala Leu His Ala Arg Ala  
 4210 4215 4220  
 Ala Asp Gly Thr Leu Pro Ala Leu Phe His Ala Leu Val Pro Val Pro  
 4225 4230 4235 4240  
 Arg Arg Ser Ala Thr Ser Pro Ala Ala Gln Ala Ala Gly Pro Asp Gly  
 4245 4250 4255  
 Leu Arg Gln Arg Leu Ser Gly Leu Val Glu Gly Glu Arg Arg Ala Ala  
 4260 4265 4270  
 Leu Leu Asp Leu Val Cys Gly His Val Ala Arg Val Leu Gly His Ala  
 4275 4280 4285  
 Asp Pro Ser Ser Ile Glu Glu Thr Arg Pro Phe Lys Asp Thr Gly Phe  
 4290 4295 4300  
 Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Val Leu His Gly Ala Thr  
 4305 4310 4315 4320  
 Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp Tyr Pro Thr Pro Ala  
 4325 4330 4335  
 Ala Leu Thr Asp His Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly Ser Arg Glu Asp  
 4340 4345 4350  
 Ala Val Leu Ala Pro Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp Glu Pro Ile Ala  
 4355 4360 4365  
 Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Glu Ser Pro Glu  
 4370 4375 4380  
 Asp Leu Trp Gln Leu Val Ala Asp Gly Arg Asp Ala Ile Ser Asp Phe  
 4385 4390 4395 4400  
 Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asn Val Glu Ser Leu Tyr His Pro Asp Pro  
 4405 4410 4415  
 Asp His Pro Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Ala Gly Gly Phe Leu His Asp  
 4420 4425 4430  
 Ala Ala Asp Phe Asp Pro Glu Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala  
 4435 4440 4445  
 Leu Ala Thr Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Thr Trp Glu  
 4450 4455 4460  
 Ala Phe Glu His Ala Gly Val Gly Pro Ala Ser Leu Arg Gly Ser Arg  
 4465 4470 4475 4480  
 Thr Gly Val Phe Val Gly Val Met Tyr Asn Asp Tyr Ala Ser Arg Ile  
 4485 4490 4495  
 Arg His Ile Pro Glu Ser Val Glu Gly Gly Leu Thr Thr Asn Ser Ala  
 4500 4505 4510

Gly Ser Val Ala Ser Gly Arg Val Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly  
 4515 4520 4525  
 Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu  
 4530 4535 4540  
 His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu  
 4545 4550 4555 4560  
 Ala Gly Gly Val Ala Val Met Ser Thr Pro Ala Thr Phe Val Glu Phe  
 4565 4570 4575  
 Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala  
 4580 4585 4590  
 Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val Leu Leu  
 4595 4600 4605  
 Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala  
 4610 4615 4620  
 Val Val Ser Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu  
 4625 4630 4635 4640  
 Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Gln Gln Ala Leu  
 4645 4650 4655  
 Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His  
 4660 4665 4670  
 Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile  
 4675 4680 4685  
 Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg Ser Ala Asp Arg Pro Leu Trp Leu Gly  
 4690 4695 4700  
 Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln Ala Ala Gly Val Ala  
 4705 4710 4715 4720  
 Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Met Gln His Gly Thr Leu Pro Pro  
 4725 4730 4735  
 Thr Leu His Ile Asp Gln Pro Thr Gly Gln Val Asp Trp Ala Thr Gly  
 4740 4745 4750  
 Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Asp Ser Asp Arg  
 4755 4760 4765  
 Pro Arg Arg Val Ala Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala  
 4770 4775 4780  
 His Val Ile Ile Glu His Thr Pro His Thr Pro His Thr Thr Arg Thr  
 4785 4790 4795 4800  
 Ser Gln Ser Ser Gln Ser Pro Gln Ala Pro Gln Thr Val Gln Ala His  
 4805 4810 4815  
 Arg Pro Val Pro Trp Leu Leu Ser Ala Lys Thr Ser Gln Ala Leu Ala  
 4820 4825 4830  
 Ala Gln Ala Arg Arg Leu Ser Ala His Leu Arg Ala Asn Pro Asp Leu  
 4835 4840 4845  
 Arg Ser Ala Asp Val Ala His Ser Leu Leu Thr Thr Arg Ser Val His  
 4850 4855 4860  
 Ala Glu Arg Ala Val Phe Ile Ala Gly Asp Arg Asp Glu Ala Leu Ala  
 4865 4870 4875 4880  
 Ala Leu Asp Ala Leu Ala Asp Gly Thr Pro Ala Pro His Leu Val Gln  
 4885 4890 4895  
 Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly Gln  
 4900 4905 4910  
 Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu Leu Asp Gly Ser Glu  
 4915 4920 4925  
 Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg Ala Leu Glu Pro Phe  
 4930 4935 4940  
 Val Asp Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln Thr Asp Gly Thr Trp  
 4945 4950 4955 4960  
 Pro Leu Glu Arg Val Glu Val Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val Met  
 4965 4970 4975  
 Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly Val Glu Pro Ala Ala  
 4980 4985 4990  
 Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Cys Val Ala Gly

4995 5000 5005  
 Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser Gln  
 5010 5015 5020  
 Ala Ile Ala Glu Thr Leu Ala Gly His Gly Gly Met Leu Ser Ile Ala  
 5025 5030 5035 5040  
 Ala Pro Ala Thr Asp Ile Ala Pro Leu Ile Ala Arg Trp Asn Glu Arg  
 5045 5050 5055  
 Ile Ser Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser Val Val Val Ala Gly  
 5060 5065 5070  
 Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu Leu Glu Thr Arg Gly  
 5075 5080 5085  
 Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Thr Pro His  
 5090 5095 5100  
 Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp Leu Ala Val Ile Gln  
 5105 5110 5115 5120  
 Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr Val Thr Gly Ala Trp  
 5125 5130 5135  
 Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg  
 5140 5145 5150  
 Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr Leu Leu Asp Gln Asp  
 5155 5160 5165  
 His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro Val Leu Thr Ile Gly  
 5170 5175 5180  
 Leu Gln Gln Thr Ile Glu Glu Thr Thr Ala Pro Ala Arg Thr Leu Ser  
 5185 5190 5195 5200  
 Thr Leu Arg Arg Asn Glu Gly Thr Leu Arg His Leu Phe Thr Ser Leu  
 5205 5210 5215  
 Ala Gln Ala His Ala His Gly Leu Thr Ile Asp Trp Thr Pro Ala Phe  
 5220 5225 5230  
 Thr His Thr Glu Pro Arg Thr Thr Pro Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln  
 5235 5240 5245  
 His Glu Arg Tyr Trp Leu Glu Asp Gly Ala Pro Lys Ser Gly Asp Val  
 5250 5255 5260  
 Ala Ser Ala Gly Leu Gly Ser Ala Asp His Pro Leu Leu Gly Ala Ala  
 5265 5270 5275 5280  
 Val Pro Leu Pro Asp Ser Gly Gly Phe Leu Phe Thr Gly Gln Leu Ser  
 5285 5290 5295  
 Leu Arg Ser His Pro Trp Phe Ala Asp His Ala Val His Gly Thr Val  
 5300 5305 5310  
 Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Leu Gln Ala Gly Gly  
 5315 5320 5325  
 Arg Leu Gly Cys Gly Leu Leu Glu Glu Leu Thr Leu Glu Ala Pro Leu  
 5330 5335 5340  
 Val Leu Pro Glu Asn Ser Ser Val Gln Leu Gln Leu Val Val Asn Ala  
 5345 5350 5355 5360  
 Pro Asp Ala Gln Asp Asp Ser Gly Gly Arg Thr Phe Ser Val Tyr Ser  
 5365 5370 5375  
 Arg Pro Gln Asp Arg Thr Ala Asp Ala Pro Trp Val Arg His Ala Thr  
 5380 5385 5390  
 Gly Val Val Arg Ser Gly Gly Ala Pro Glu Pro Glu Gly Leu Thr Val  
 5395 5400 5405  
 Trp Pro Pro Thr Gly Ala Val Ala Val Pro Val Glu Asp Phe Tyr Gln  
 5410 5415 5420  
 Val Leu Gly Asp Arg Gly Tyr Asp Tyr Gly Pro Ala Phe Arg Gly Val  
 5425 5430 5435 5440  
 Arg Ala Ala Trp Arg His Gly Asp Val Val Tyr Ala Glu Ala Ala Leu  
 5445 5450 5455  
 Ala Glu Glu Gln Gln Ser Asp Ala Ala Leu Phe His Leu His Pro Ala  
 5460 5465 5470  
 Leu Leu Asp Ser Ala Leu His Gly Met Gly Leu Met Pro Ser Ala Ser  
 5475 5480 5485

Ala Glu Gln Thr Arg Leu Pro Phe Ala Trp Arg Gly Val Thr Leu His  
 5490 5495 5500  
 Ala Val Gly Ala Ser Ala Leu Arg Val Ser Leu Arg Pro Ala Gly Pro  
 5505 5510 5515 5520  
 Asp Thr Val Glu Val Leu Leu Ala Asp Gly Ala Gly Arg Pro Val Ala  
 5525 5530 5535  
 Ser Ala Asp Ala Leu Val Val Arg Pro Leu Arg Gln Glu Glu Leu Ala  
 5540 5545 5550  
 Val Trp Gln Asp Ala Tyr Arg Asp Trp Leu Tyr Arg Val Asp Trp Pro  
 5555 5560 5565  
 Glu Leu Pro Glu Val Pro Leu Val Ala Pro Ala Gly Pro Trp Ala Val  
 5570 5575 5580  
 Leu Gly Gly Asn Ala Gly Gly Ile Leu Gly Thr Asp Gly Ser Ala Gly  
 5585 5590 5595 5600  
 Leu Leu Ala Gly Val Pro Ile Asp Ala Tyr Arg Asp Leu Ala Glu Leu  
 5605 5610 5615  
 Arg Asp Arg Thr Gly Pro Ser Ser Ala Phe Pro Ala Val Val Ala  
 5620 5625 5630  
 Pro Val Ala Thr Gly Thr Gly Ala Ala Pro Asp Ala Val Arg Glu Val  
 5635 5640 5645  
 Thr Tyr Gln Val Leu Asp Met Ile Gln Ser Trp Leu Ala Asp Asp Arg  
 5650 5655 5660  
 Ser Ala Ser Ser Thr Leu Leu Leu Val Thr Arg Gly Ala Val Ser Thr  
 5665 5670 5675 5680  
 Gly Phe Gly Asp Asp Leu Val Asp Leu Gly Gln Ala Ala Val Trp Gly  
 5685 5690 5695  
 Leu Val Arg Ala Ala Gln Ser Glu Asn Pro Asp Arg Phe Val Leu Leu  
 5700 5705 5710  
 Asp Leu Asp Gly Ser Glu Pro Val Gly Pro Leu Pro Thr Ala Ala Leu  
 5715 5720 5725  
 Leu Ser Gly Glu Pro Gln Leu Ala Phe Arg Glu Gly Lys Val Leu Thr  
 5730 5735 5740  
 Ala Arg Leu Asp Arg Val Ser Ser Asp Ala Gly Thr Leu Leu Pro Pro  
 5745 5750 5755 5760  
 Ala Gly Pro Asp Pro Trp Arg Leu Asp Val Thr Ser Arg Gly Thr Leu  
 5765 5770 5775  
 Asp Asn Leu Ala Leu Leu Ala Ala Pro Gln Val Ser Ala Pro Leu Ala  
 5780 5785 5790  
 Glu Gly Gln Val Arg Val Ala Val His Ala Ala Gly Leu Asn Phe Arg  
 5795 5800 5805  
 Asp Val Leu Val Ala Leu Gly Met Tyr Pro Gly Glu Gly Ser Met Gly  
 5810 5815 5820  
 Ser Glu Gly Ala Gly Val Val Leu Glu Val Gly Pro Gly Val Glu Arg  
 5825 5830 5835 5840  
 Leu Ala Pro Gly Asp Arg Val Met Gly Met Leu Ala Gly Gly Phe  
 5845 5850 5855  
 Gly Pro Val Ala Val Thr Asp Gln Arg Met Val Thr Lys Leu Pro Asp  
 5860 5865 5870  
 Gly Trp Ser Phe Thr Glu Gly Ala Ser Val Pro Ile Val Phe Leu Thr  
 5875 5880 5885  
 Ala Tyr Tyr Gly Leu Val Asp Leu Gly Gly Leu Arg Ala Gly Gln Ser  
 5890 5895 5900  
 Leu Leu Val His Ala Ala Thr Gly Gly Val Gly Met Ala Ala Thr Gln  
 5905 5910 5915 5920  
 Leu Ala Arg His Leu Gly Ala Glu Val Phe Gly Thr Ala Ser Pro Gly  
 5925 5930 5935  
 Lys Trp Glu Ala Leu Arg Gly Met Gly Leu Asp Glu Glu His Ile Ala  
 5940 5945 5950  
 Ser Ser Arg Asp Leu Asp Phe Glu Lys Lys Phe Ser Ala Ala Thr Gly  
 5955 5960 5965  
 Gly Arg Gly Val Asp Val Val Leu Asn Ser Leu Ala Arg Glu Phe Val

5970                      5975                      5980  
 Asp Ala Ser Leu Arg Leu Pro Arg Gly Gly Arg Phe Val Glu Met  
 5985                      5990                      5995                      6000  
 Gly Lys Thr Asp Ile Arg Asp Ala Glu Ala Val Ala Ala Gly His Pro  
                     6005                      6010                      6015  
 Gly Val Val Tyr Arg Ala Phe Asp Leu Leu Asp Ala Ala Gly Pro Asp  
                     6020                      6025                      6030  
 Arg Ile Gln Glu Met Leu Ala Glu Leu Leu Ala Leu Phe Glu Ala Gly  
                     6035                      6040                      6045  
 Val Ile Glu Pro Leu Pro Leu Thr Thr Trp Asp Ile Arg Arg Ala Pro  
                     6050                      6055                      6060  
 Glu Ala Leu Arg His Leu Ser Gln Ala Arg His Ile Gly Lys Met Val  
 6065                      6070                      6075                      6080  
 Phe Thr Leu Pro Pro Ala Pro Asp Pro Asp Gly Thr Phe Leu Ile Thr  
                     6085                      6090                      6095  
 Gly Val Pro Gly Ala Leu Gly Asn Leu Val Ala Arg His Leu Val Thr  
                     6100                      6105                      6110  
 Glu Gly Gly Ile Arg Asn Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly Pro Ala  
                     6115                      6120                      6125  
 Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Ala Thr Glu Leu Ala Gly Leu Gly Ala  
                     6130                      6135                      6140  
 Thr Val Thr Leu Ala Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg Gln Ala Leu Ala  
 6145                      6150                      6155                      6160  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ile Pro Ala Glu His Pro Leu Thr Gly Val Val  
                     6165                      6170                      6175  
 His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Gly Ile Val Ala Ser Leu Thr Arg  
                     6180                      6185                      6190  
 Glu Arg Leu Asp Ala Val Tyr Arg Pro Lys Val Asp Ala Ala Trp Asn  
                     6195                      6200                      6205  
 Leu His Glu Leu Thr Lys Asp Ser Gly Leu Ala Ala Phe Val Leu Phe  
                     6210                      6215                      6220  
 Ser Ser Ala Ala Ala Thr Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala  
 6225                      6230                      6235                      6240  
 Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln Phe Arg Gln Ala Gln  
                     6245                      6250                      6255  
 Gly Leu Ala Ala Ser Ser Leu Gly Trp Gly Phe Trp Ala Glu Ser Gly  
                     6260                      6265                      6270  
 Glu Met Thr Gly His Leu Gly Ala Ser Asp Leu Ala Arg Met Ala Arg  
                     6275                      6280                      6285  
 Ser Gly Ile Ala Ala Leu Thr Val Glu Gln Gly Leu Ala Leu Phe Asp  
                     6290                      6295                      6300  
 Ser Ala Arg Ser Gly Val Cys Ala Ser Val Leu Pro Val Arg Leu Glu  
 6305                      6310                      6315                      6320  
 Leu Thr Gly Pro Gly Ala Arg Ala Gly Ser Gly Thr Val Pro Ala Leu  
                     6325                      6330                      6335  
 Met Arg Gly Leu Val Arg Ala Pro Ala Arg Arg Val Val Glu Thr Thr  
                     6340                      6345                      6350  
 Thr Gly Gly Ala Val Thr Gly Leu Arg Gln Arg Leu Ala Pro Leu Ser  
                     6355                      6360                      6365  
 Gly Ala Asp Arg Asp Arg Ala Leu Gln Glu Leu Val Cys Ser His Ala  
                     6370                      6375                      6380  
 Ala Thr Val Leu Gly His Ser Arg Ser Gly Ser Val Pro Ala Gln Arg  
 6385                      6390                      6395                      6400  
 Ala Phe Lys Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg  
                     6405                      6410                      6415  
 Asn Arg Leu Asn Val Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val  
                     6420                      6425                      6430  
 Phe Asp His Pro Thr Pro Leu Ala Met Ala Glu Gln Leu Arg Lys Glu  
                     6435                      6440                      6445  
 Leu Phe Ala Asp Glu Ile Pro Val Ala Pro Gln Val Leu Glu Glu Leu  
                     6450                      6455                      6460

Asp Arg Leu Glu Ala Ala Phe Ala Val Ser Ser Ala Gly Asp Leu Gln  
 6465 6470 6475 6480  
 Gln Ser Gly Ala Ala Ala Arg Leu Arg Ala Leu Leu Arg Arg Ile Gly  
 6485 6490 6495  
 Thr Val Thr Pro Ala Gly Gly Asp Ala Ala Asp Gly Leu Ala Val Glu  
 6500 6505 6510  
 Leu Glu Thr Ala Thr His Asp Glu Ile Phe Ala Leu Ile Asp Glu Glu  
 6515 6520 6525  
 Val Gly Asp Val  
 6530

<210> 3  
 <211> 7026  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 3  
 Val Pro Lys Thr Glu Thr Thr Glu Glu Lys Leu Phe Ser Tyr Leu Lys  
 1 5 10 15  
 Lys Ala Thr Ser Glu Leu Gln Gln Ser Arg Arg Arg Val Ala Glu Leu  
 20 25 30  
 Glu Ala Ala Glu Ala Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Thr Ala Cys Arg  
 35 40 45  
 Tyr Pro Gly Gly Val Arg Ser Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala  
 50 55 60  
 Glu Gly Gln His Ala Ile Ser Ser Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp  
 65 70 75 80  
 Leu Glu Asp Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp Arg Pro Gly Lys Ser Tyr  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Gly Gly Phe Leu Asp Gly Ala Ala Gln Phe Asp Ala Ala  
 100 105 110  
 Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln  
 115 120 125  
 Arg Leu Leu Leu Glu Thr Thr Trp Glu Val Phe Glu Arg Ala Gly Ile  
 130 135 140  
 Asp Pro Thr Ser Leu Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Ile  
 145 150 155 160  
 Ser His Gln Asp Tyr Ala Ala Gly Gln Arg Pro Ser Ala Glu Val Ser  
 165 170 175  
 Glu Gly His Leu Met Thr Gly Thr Ala Val Ser Val Val Ser Gly Arg  
 180 185 190  
 Val Ala Tyr Ala Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Met Thr Val Asp Thr  
 195 200 205  
 Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Ala Gln Ala Leu  
 210 215 220  
 Arg Asn Gly Glu Cys Thr Leu Ala Val Ala Gly Gly Val Thr Val Met  
 225 230 235 240  
 Ala Thr Pro Gly Ala Phe Thr Arg Phe Ser Arg Glu Arg Gly Leu Ala  
 245 250 255  
 Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Ser Asp Ala Asp Gly Thr Gly  
 260 265 270  
 Phe Ser Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala  
 275 280 285  
 Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Ser Gly Ser Ala Val  
 290 295 300  
 Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser  
 305 310 315 320  
 Gln Gln Arg Val Ile Gln Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly  
 325 330 335  
 Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly

Asp Pro Ile 340 Glu Ala Gln Ala Leu 345 Ile Ala Thr Tyr Gly 350 Gln Ala Arg  
 Ser Ala 355 Asp Arg Pro Leu Trp 360 Leu Gly Ser Leu Lys 365 Ser Asn Ile Gly  
 His Thr 370 Gln Ala Ala 375 Ala Gly Val Ala Gly Val 380 Ile Lys Met Ile Gln  
 385 Ala Met Gly His 390 Gly Thr Leu Pro Arg Thr 395 Leu His Val Asn Gln Pro  
 Ser Pro Gln Val 405 Asp Trp Ala Ala Gly 410 Ala Val Glu Leu 415 Leu Thr Glu  
 Ala Met Pro 420 Trp Pro Glu Gly Asp 425 Arg Pro Arg Arg Ala Gly 430 Ile Ser  
 Ser Phe 435 Gly Ile Ser Gly Thr 440 Asn Ala His Val 445 Ile Glu Gln Gly  
 Ala 450 Pro Pro Arg Thr 455 Ser Asp Pro Gly Glu 460 Ser Arg Ala Asp Glu  
 465 Pro Gly Val Arg 470 Gly Gly Ala Pro Val Pro 475 Ala Thr Thr Glu Ser 480  
 Thr Glu Pro Gln 485 Pro Val Pro Trp 490 Leu Ser Gly His 495 Ser Ala Thr  
 Ala Leu Arg 500 Ala Gln Ala Asp Arg 505 Leu Lys Ser Tyr 510 Ala Asn Asn  
 Thr Gly 515 Ile Arg Pro Ala Asp 520 Ile Gly Phe Ser 525 Leu Val Thr Thr Arg  
 Ala 530 Leu Glu His 535 Arg Ala Val Val Val 540 Ala Asp His Ala Gly  
 545 Phe Thr Ala Gly 550 Leu Asp Ala Leu Ala Glu 555 Arg Thr Ala Pro Gly  
 Val Val Ser Gly 565 Thr Val Val Ala Gly 570 Ala Arg Ser Ala Phe Leu Phe  
 Ser Gly Gln 580 Gly Ser Gln Arg Val Gly Met Gly Arg Glu 590 Leu Gln Gln  
 Ala Phe 595 Pro Val Phe Ala Glu 600 Ala Phe Glu Ala Val 605 Cys Ala Gln Val  
 610 Asp Pro Tyr Leu Glu 615 Pro Leu Leu Asp Val 620 Val Leu Ala Ala Pro  
 625 Asp Ser Asp Phe 630 Gly Ala Leu Leu His Gln Thr 635 Ala Tyr Thr Gln Pro  
 Ala Leu Phe 645 Leu Glu Val Ala Leu Phe 650 Arg Leu Val Glu Ser Trp  
 Gly Val Arg 660 Pro Asp Tyr Val Ala Gly His Ser Val 665 Glu Ile Ala  
 Ala Ala His 675 Val Ala Gly Val Phe Ser Leu Glu Asp 680 Ala Ala Arg Leu  
 Val Val Ala Arg Gly 685 Gln Leu Met Gln Ala Leu Pro Ala Glu Gly Ala  
 690 Met Val Ala Leu 700 Gln Val Ser Glu Asp Glu Val Leu Pro Ser 705 Leu Thr  
 Pro Trp Leu Glu 710 Gln Asp Arg Val Asp 715 Val Ala Ala Val Asn Gly Ala  
 Ala Ser Thr 720 Val Val Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu 725 Ala Val Ala  
 Glu His 730 Trp Gln Ala Arg Gly 735 Arg Lys Val Arg Arg 740 Leu Thr Val Ser  
 His 745 Ala Phe His Ser Pro Arg Met Asp Pro Met 750 Leu Asp Gln Phe Arg  
 755 Val Val Val Glu 760 Gly Ile Arg Phe Ala Glu Pro Ala Ile Pro Val Val  
 Ser Ser Val 765 Thr Gly Arg Leu Ala Glu Pro Gly Gln Leu Thr 770 Ala  
 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830

Asp Tyr Trp Val Arg His Val Arg Gln Thr Val Arg Phe His Asp Ala  
 835 840 845  
 Leu Gln Thr Leu Gln Thr Glu Asn Val Thr Ala Phe Leu Glu Ile Gly  
 850 855 860  
 Pro Asp Gly Gln Leu Ser Ala Met Thr Arg Asp Phe Leu Thr Asp Thr  
 865 870 875 880  
 Gly Ala His Ala Ala Val Ala Pro Leu Leu Arg Arg Glu Arg Pro Glu  
 885 890 895  
 Ala Pro Ser Ala Leu Thr Ala Ile Ala Gly Leu His Thr His Gly Val  
 900 905 910  
 Ser Ile Asp Trp Arg Thr Tyr Phe Thr Ser Thr Ser Thr Ser Thr Ser  
 915 920 925  
 Thr Ser Thr Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Gln Ala Thr Ala Asp Thr  
 930 935 940  
 Pro Val Gln Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln His Gln Ser Phe Trp Leu  
 945 950 955 960  
 Gly Pro Thr Ala Pro Val Gly Asp Val Ser Thr Ala Gly Leu Thr Ser  
 965 970 975  
 Pro Asp His Pro Leu Leu Ser Ala Ala Thr Thr Thr Ala Val Asp Gly  
 980 985 990  
 Ser Leu Leu Thr Gly Arg Leu Ser Gln Arg Ser Pro Ala Trp Ile  
 995 1000 1005  
 Gly Asp His Arg Ile Gly Gly Val Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Leu  
 1010 1015 1020  
 Val Glu Leu Val Val Arg Ala Gly Asp Gln Ala Gly Cys Ser Arg Ile  
 1025 1030 1035 1040  
 Asp Glu Leu Ile Met Leu Thr Pro Leu Thr Leu Pro Glu His Gly Ala  
 1045 1050 1055  
 Val Arg Ile Gln Val Ala Val Gly Gly Pro Ala His Asp Gly Arg Arg  
 1060 1065 1070  
 Pro Val His Ile His Ser Ser Thr Ser Asp Thr Thr Gly Asp Glu Gln  
 1075 1080 1085  
 Trp Thr Leu Asn Ala Ser Gly Leu Leu Thr Val Glu Met Thr Asp Pro  
 1090 1095 1100  
 Pro Ala Asp Leu Thr Pro Trp Pro Pro Gln His Ala Thr Arg Ile Pro  
 1105 1110 1115 1120  
 Leu Asp Gly Leu Tyr Glu Arg Leu Ala Glu Ser Gly Tyr Gly Tyr Gly  
 1125 1130 1135  
 Pro Val Phe Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Thr Leu Gly Asp Asp Thr  
 1140 1145 1150  
 Tyr Ala Glu Val Glu Ile Pro Ala Gly Asp Gln Thr Asp Thr Asp Arg  
 1155 1160 1165  
 Tyr Glu Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Ser Ser  
 1170 1175 1180  
 Leu Gln Gly Asp Glu Ala Gly Ala Gly Gln Leu Leu Pro Phe Ala Trp  
 1185 1190 1195 1200  
 Thr Gly Val Ser Leu Tyr Ala Ala Gly Ala Ser Ala Leu Leu Val Lys  
 1205 1210 1215  
 Val Ser Arg Thr Gly Pro Asp Thr Met Ala Leu Leu Val Ala Asp Thr  
 1220 1225 1230  
 Glu Gly His Pro Val Ala Thr Val Asp Ser Leu Thr Val Arg Pro Met  
 1235 1240 1245  
 Ala Ile Asp Gln Thr Ala Arg Ser Thr Ser His Pro Asp Ala Leu Phe  
 1250 1255 1260  
 Thr Val Gly Leu Glu Trp Ala Gln Ala Arg Glu Gly Asn Arg Thr Ile  
 1265 1270 1275 1280  
 Pro Leu Ser Asp Cys Ala Met Leu Ala Pro Asp Glu Pro Asp Leu Thr  
 1285 1290 1295  
 Ser Ala Pro Ala Trp Pro Gly Ser Ser Ala Gln Arg Tyr Ala Gly Leu  
 1300 1305 1310  
 Ala Ala Leu Ala Glu Ile Cys Gly Thr Asp Gly Pro Val Pro Ala Val



1315 1320 1325  
 Val Leu Ala Pro Phe Leu Pro Gly Asp Ala Ala Pro Ala Asp Thr Ala  
 1330 1335 1340  
 Ala Ala Thr His Ala Thr Thr Arg Arg Ala Ala Leu Ile Lys Gly  
 1345 1350 1355 1360  
 Trp Leu Gly Asp Asp Arg Phe Thr Asp Ser Arg Leu Val Phe Val Thr  
 1365 1370 1375  
 Arg Gly Ala Val Ala Thr Ser Gly Arg Asp Glu Leu His Asp Leu Glu  
 1380 1385 1390  
 His Ser Thr Val Trp Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Thr Glu Asn Pro  
 1395 1400 1405  
 Gly Arg Phe Ala Leu Leu Asp Leu Asp Asp Pro Asp Thr Val Thr Glu  
 1410 1415 1420  
 Leu Pro Glu Ala Ile Leu Ala Asp Gln Ala Gln Leu Val Leu Arg Asp  
 1425 1430 1435 1440  
 Gly Arg Leu Gly Asn Leu Arg Leu Ala Lys Gly Ala Ala Ile Gln Asp  
 1445 1450 1455  
 Pro Asp Pro Gly Trp Gly Val Asp Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly  
 1460 1465 1470  
 Thr Gly Val Leu Gly Gly Leu Val Ala Arg His Leu Val Ala Gly His  
 1475 1480 1485  
 Gly Val Arg Arg Leu Leu Leu Cys Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro  
 1490 1495 1500  
 Gly Ala Val Glu Leu Val Ala Glu Leu Thr Ala Leu Gly Ala Asp Val  
 1505 1510 1515 1520  
 Thr Val Ala Ala Cys Asp Ala Ala Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Leu  
 1525 1530 1535  
 Leu Asp Thr Val Pro Ala Thr His Pro Leu Thr Gly Val Val His Thr  
 1540 1545 1550  
 Ala Gly Val Ile Asp Asp Ala Thr Val Thr Thr Leu Thr Pro Glu Arg  
 1555 1560 1565  
 Ile Asp Ala Val Leu Arg Pro Lys Val Asp Ala Ala Leu Asn Leu His  
 1570 1575 1580  
 Gln Leu Thr Ala His Leu Gly Leu Thr Arg Phe Val Leu Phe Ser Ser  
 1585 1590 1595 1600  
 Ala Ala Gly Leu Phe Gly Gly Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala  
 1605 1610 1615  
 Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln Leu Arg Lys Arg Gln Gly Leu  
 1620 1625 1630  
 Pro Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly Ala Trp Val Gln Asp Gly Gly Met  
 1635 1640 1645  
 Thr Ala Thr Leu Asp Ala Gly Asp Val Glu Arg Met Ala Arg Gly Gly  
 1650 1655 1660  
 Val Leu Pro Leu Ser His Glu Gln Gly Leu Asn Leu Phe Asp Leu Ala  
 1665 1670 1675 1680  
 Val Ala Gly Ser Glu Pro Leu Val Ala Pro Met Arg Leu Asp Thr Thr  
 1685 1690 1695  
 Ala Leu Arg Glu Ser Gly Ala Thr Val Pro Glu Met Leu Arg Gly Leu  
 1700 1705 1710  
 Val Arg Glu Arg Ser Arg Arg Val Gly Pro Ser His Thr Thr Ser  
 1715 1720 1725  
 Ala Ala Met Ala Leu Glu Gln Arg Leu Ser Gly Leu Val Glu Gly Glu  
 1730 1735 1740  
 Arg Arg Ala Ala Leu Leu Asp Leu Val Cys Gly His Val Ala Arg Val  
 1745 1750 1755 1760  
 Leu Gly His Ala Asp Pro Ser Ser Ile Glu Glu Thr Arg Pro Thr Lys  
 1765 1770 1775  
 Asp Thr Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Val Leu  
 1780 1785 1790  
 His Gly Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp Tyr  
 1795 1800 1805

Pro Thr Pro Ala Ala Leu Thr Asp His Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly  
 1810 1815 1820  
 Ser Arg Glu Asp Ala Val Leu Ala Pro Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp  
 1825 1830 1835 1840  
 Glu Pro Ile Ala Ile Val Ala Met Ser Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val  
 1845 1850 1855  
 Cys Thr Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala Glu Gly Arg Asp Thr  
 1860 1865 1870  
 Ile Thr Asp Phe Pro Asp Asp Arg Gly Trp Asp Ile Asp Ala Leu Tyr  
 1875 1880 1885  
 Asp Pro Asp Pro Gly His Pro Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Arg Gly Gly  
 1890 1895 1900  
 Phe Leu Ser Asp Ala Ala Gly Phe Asp Pro Ala Phe Phe Arg Ile Ser  
 1905 1910 1915 1920  
 Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Arg Leu Leu Leu Glu  
 1925 1930 1935  
 Met Thr Trp Glu Met Phe Glu Arg Ala Leu Ile Asp Pro Thr Thr Leu  
 1940 1945 1950  
 Lys Gly Ser Gln Ala Gly Val Phe Ile Gly Thr Ala Gly Pro Gly Tyr  
 1955 1960 1965  
 Gly Gly Arg Ile His His Glu Ser Gln Gly Val Glu Gly Gln Gln Leu  
 1970 1975 1980  
 Phe Gly Gly Ser Ala Ala Val Thr Ser Gly Arg Ile Ser Tyr Thr Phe  
 1985 1990 1995 2000  
 Gly Leu Glu Gly Pro Ala Met Thr Val Asp Thr Met Cys Ser Ser Ser  
 2005 2010 2015  
 Leu Val Ala Leu His Leu Ala Val Gln Ser Leu Arg Asn Gly Glu Ser  
 2020 2025 2030  
 Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser Arg Pro Ala Ala  
 2035 2040 2045  
 Phe Thr Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg Cys  
 2050 2055 2060  
 Lys Ser Phe Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Ala  
 2065 2070 2075 2080  
 Gly Val Leu Leu Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His  
 2085 2090 2095  
 Pro Val Leu Ala Val Ile Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala  
 2100 2105 2110  
 Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile  
 2115 2120 2125  
 Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Ser Leu Ser Pro Ala Asp Val Asp Ala  
 2130 2135 2140  
 Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Pro Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala  
 2145 2150 2155 2160  
 Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Ala Asp Arg Pro  
 2165 2170 2175  
 Leu Arg Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile Ala His Ala Gln Ala Ala  
 2180 2185 2190  
 Ala Ala Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Ile Arg His Gly  
 2195 2200 2205  
 Leu Leu Pro Lys Thr Leu His Val Glu Gln Pro Ser Arg His Val Asp  
 2210 2215 2220  
 Trp Ser Ala Gly Ser Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Met Pro Trp Pro  
 2225 2230 2235 2240  
 Glu Thr Asp Gln Pro Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Gly Ser  
 2245 2250 2255  
 Gly Thr Asn Ala His Met Ile Ile Glu Gln Ala Pro Ala Pro Asp Glu  
 2260 2265 2270  
 Glu His Thr Asp Gly Thr Ser Arg Thr Ser Gly Glu Ser Gly Ala Glu  
 2275 2280 2285  
 Gln Ala Arg Pro Leu Pro Met Val Pro Trp Leu Leu Ser Ala Lys Thr

2290 2295 2300  
 Ser Gln Ala Leu Ala Ala Gln Ala Arg Arg Leu Ser Ala His Leu Arg  
 2305 2310 2315 2320  
 Ala Asn Pro Asp Leu Arg Ser Ala Asp Val Ala His Ser Leu Leu Thr  
 2325 2330 2335  
 Thr Arg Ser Val His Ala Glu Arg Ala Val Phe Ile Ala Gly Asp Arg  
 2340 2345 2350  
 Asp Glu Ala Leu Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Asp Gly Thr Pro Ala  
 2355 2360 2365  
 Pro His Leu Val Gln Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe  
 2370 2375 2380  
 Val Phe Pro Gly Gln Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu  
 2385 2390 2395 2400  
 Leu Asp Gly Ser Glu Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg  
 2405 2410 2415  
 Ala Leu Glu Pro Phe Val Asp Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln  
 2420 2425 2430  
 Thr Asp Gly Thr Trp Pro Leu Glu Arg Val Glu Val Val Gln Pro Val  
 2435 2440 2445  
 Leu Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly  
 2450 2455 2460  
 Val Glu Pro Ala Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala  
 2465 2470 2475 2480  
 Ala Cys Val Ala Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val  
 2485 2490 2495  
 Ala Leu Arg Ser Gln Ala Ile Ala Glu Thr Leu Ala Gly His Gly Gly  
 2500 2505 2510  
 Met Leu Ser Ile Ala Ala Pro Ala Thr Asp Ile Ala Pro Leu Ile Ala  
 2515 2520 2525  
 Arg Trp Asn Glu Arg Ile Ser Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser  
 2530 2535 2540  
 Val Val Val Ala Gly Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu  
 2545 2550 2555 2560  
 Leu Glu Thr Arg Gly Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala  
 2565 2570 2575  
 Ser His Thr Pro His Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp  
 2580 2585 2590  
 Leu Ala Val Ile Gln Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr  
 2595 2600 2605  
 Val Thr Gly Ala Trp Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp  
 2610 2615 2620  
 Tyr Arg Asn Leu Arg Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr  
 2625 2630 2635 2640  
 Leu Leu Asp Gln Asp His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro  
 2645 2650 2655  
 Val Leu Ser Ala Met Val Arg Asp Cys Leu Asp Thr Ser Arg Pro Val  
 2660 2665 2670  
 Val Thr Ala Pro Thr Leu Arg Arg Asp Arg Thr Asp Ala Thr Ala Ala  
 2675 2680 2685  
 Leu Thr Ala Leu Ala Glu Ala His Gly His Gly Val Pro Val Asp Trp  
 2690 2695 2700  
 Ala Ser Leu Phe Ala Gly Ser Thr Ala Arg Ala Val His Leu Pro Thr  
 2705 2710 2715 2720  
 Tyr Pro Phe Gln Arg Gln His Tyr Trp Leu Asp Ser Gly Thr Gly Ser  
 2725 2730 2735  
 Ser Asp Met Ser Thr Ala Gly Leu Ala Ser Pro Asp His Pro Leu Leu  
 2740 2745 2750  
 Gly Ala Val Thr Thr Val Ala Gly Glu Asp Gly His Leu Phe Thr Gly  
 2755 2760 2765  
 Arg Leu Ser Val Arg Thr His Pro Trp Leu Ala Asp His Gln Ile Thr  
 2770 2775 2780

Gly Ser Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg  
 2785 2790 2795 2800  
 Ala Gly Asp Gln Ala Gly Cys Gly Arg Val Glu Glu Leu Thr Leu Leu  
 2805 2810 2815  
 Ala Pro Leu Val Leu Pro Glu Glu Gly Ser Val Arg Val Gln Met Lys  
 2820 2825 2830  
 Val Gly Glu Pro Asp Ala Thr Gly Arg Arg Thr Ile Glu Val Tyr Ser  
 2835 2840 2845  
 Ser Asp Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Trp Val Leu Asn Ala Ser  
 2850 2855 2860  
 Gly Met Leu Ala Gly Glu Pro Val Glu Ala Pro Ser Leu Thr Thr  
 2865 2870 2875 2880  
 Trp Pro Pro Glu Gly Ala Val Pro Val Pro Leu Asp Gly Phe His Asp  
 2885 2890 2895  
 Arg Leu Ala Ala Arg Gly Phe Gly Tyr Gly Pro Thr Phe Arg Gly Leu  
 2900 2905 2910  
 Ser Ala Ala Trp Ser Arg Gly Asp Glu Ile Phe Ala Glu Ala Ala Leu  
 2915 2920 2925  
 Pro Ser Gly His Arg Gln Asp Ala Ala Arg Phe Gly Leu His Pro Ala  
 2930 2935 2940  
 Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Met Glu Leu Arg Glu Pro Arg Pro  
 2945 2950 2955 2960  
 Ala Gly Asp Gly Val Arg Leu Pro Phe Ala Trp Asn Gly Phe Ser Leu  
 2965 2970 2975  
 His Ala Ser Gly Ala Glu Ala Val Arg Leu Arg Leu Ala Pro Thr Gly  
 2980 2985 2990  
 Ala Asp Ala Leu Ser Val Thr Leu Ala Asp Ala Ile Gly Arg Pro Val  
 2995 3000 3005  
 Ala Ser Ala Arg Ser Leu Ala Leu Arg Glu Leu Ser Ser Asp Leu Leu  
 3010 3015 3020  
 Arg Pro Ala Ser Val Ser Tyr Gly Asp Ser Leu Phe Arg Thr Ala Trp  
 3025 3030 3035 3040  
 Ile Pro Ala Leu Val Gly Pro Glu Ala Glu Ser Gly Pro Gly Arg Pro  
 3045 3050 3055  
 Ser Ala Gly Trp Ala Val Leu Gly Pro Asp Pro Leu Gly Ala Ala Asn  
 3060 3065 3070  
 Ala Leu Asn Leu Thr Gly Thr Ser Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Leu Ala  
 3075 3080 3085  
 Ala Leu Ile Ala Ala Val Asp Gly Gly Ala Ala Val Pro Glu Ala Val  
 3090 3095 3100  
 Leu Ala Pro Tyr Ala Ala Glu Pro Ala Pro Asp Ala Gly Ser Pro Ala  
 3105 3110 3115 3120  
 Asp Ala Val Arg Ala Ser Thr Gly Arg Ala Leu Gln Leu Leu Gln Ser  
 3125 3130 3135  
 Trp Leu Ser Glu Asp Arg Leu Glu Arg Ser Arg Leu Ile Val Leu Thr  
 3140 3145 3150  
 Arg Gly Ala Val Ala Val Gly Thr Asp Glu Gly Val Thr Asp Leu Val  
 3155 3160 3165  
 Ser Ala Ser Val Arg Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ala Glu His Pro  
 3170 3175 3180  
 Gly Arg Phe Ser Leu Val Asp Ile Asp Asp Arg Glu Glu Ser Trp Ala  
 3185 3190 3195 3200  
 Val Leu Ser Ala Ala Ala Val Ser Gly Glu Pro Gln Val Ala Leu Arg  
 3205 3210 3215  
 Cys Gly Gln Met Lys Val Pro Arg Leu Gly Ser Val Asp Val Pro Thr  
 3220 3225 3230  
 Thr Gly Met Pro Glu Met Pro Asp Val Trp Gly Val Asp Gly Thr Val  
 3235 3240 3245  
 Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Gly Leu Val Ala Arg His  
 3250 3255 3260  
 Leu Val Ala Gly His Gly Val Arg Arg Leu Leu Cys Ser Arg Arg

3265                    3270                    3275                    3280  
 Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Val Glu Leu Val Ala Glu Leu Thr Ala  
                          3285                    3290                    3295  
 Leu Gly Ala Asp Val Thr Val Ala Ala Cys Asp Ala Ala Asp Arg Asp  
                          3300                    3305                    3310  
 Ala Leu Ala Ala Leu Leu Asp Thr Val Pro Ala Thr His Pro Leu Thr  
                          3315                    3320                    3325  
 Gly Val Val His Thr Ala Gly Val Ile Asp Asp Ala Thr Val Thr Thr  
                          3330                    3335                    3340  
 Leu Thr Pro Glu Arg Ile Asp Ala Val Leu Arg Pro Lys Val Asp Ala  
 3345                    3350                    3355                    3360  
 Ala Leu Asn Leu His Gln Leu Thr Ala His Leu Gly Leu Thr Arg Phe  
                          3365                    3370                    3375  
 Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Leu Phe Gly Gly Ala Gly Gln Gly  
                          3380                    3385                    3390  
 Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln His Arg  
                          3395                    3400                    3405  
 Arg Ala Asn Gly Leu Asn Ala Gln Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Ala  
                          3410                    3415                    3420  
 Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Asp Ala Ala Asp Leu Ala Arg  
 3425                    3430                    3435                    3440  
 Met Gly Arg Ser Gly Leu Thr Ala Met Pro Thr Gly Asp Gly Leu Ala  
                          3445                    3450                    3455  
 Leu Leu Asp Thr Ala Gln Arg Val Asp Glu Ala Thr Leu Val Thr Ala  
                          3460                    3465                    3470  
 Ala Leu Asp Thr Arg Ala Leu His Ala Arg Ala Ala Asp Gly Thr Leu  
                          3475                    3480                    3485  
 Pro Ala Leu Phe His Ala Leu Val Pro Val Pro Arg Arg Ser Ala Thr  
                          3490                    3495                    3500  
 Ser Pro Ala Ala Gln Ala Ala Gly Pro Asp Gly Leu Arg Gln Arg Leu  
 3505                    3510                    3515                    3520  
 Ser Gly Leu Val Val Gly Glu Arg Arg Ala Ala Leu Leu Asp Leu Val  
                          3525                    3530                    3535  
 Cys Gly His Val Ala Arg Val Leu Gly His Ala Asp Pro Ser Ser Ile  
                          3540                    3545                    3550  
 Glu Glu Asn Lys Gly Phe Lys Asp Thr Gly Phe Asp Ser Leu Ser Ala  
                          3555                    3560                    3565  
 Val Glu Phe Arg Asn Arg Leu His Gly Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro  
                          3570                    3575                    3580  
 Ala Thr Leu Val Phe Asp Tyr Pro Thr Pro Ala Ala Leu Thr Asp His  
 3585                    3590                    3595                    3600  
 Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly Ser Arg Glu Asp Ala Val Leu Ala Pro  
                          3605                    3610                    3615  
 Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp Pro Val Asp Phe Asp Tyr Pro Thr Pro  
                          3620                    3625                    3630  
 Ala Ala Leu Thr Asp His Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly Ser Arg Glu  
                          3635                    3640                    3645  
 Asp Ala Val Leu Ala Pro Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp Glu Pro Ile  
                          3650                    3655                    3660  
 Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Glu Ser Pro  
 3665                    3670                    3675                    3680  
 Glu Asp Leu Trp Gln Leu Val Ala Asp Gly Arg Asp Ala Ile Ser Asp  
                          3685                    3690                    3695  
 Phe Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asn Val Glu Ser Leu Tyr His Pro Asp  
                          3700                    3705                    3710  
 Pro Asp His Pro Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Ala Gly Gly Phe Leu His  
                          3715                    3720                    3725  
 Asp Ala Ala Asp Phe Asp Pro Glu Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu  
                          3730                    3735                    3740  
 Ala Leu Ala Thr Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Glu Thr Ser Trp  
 3745                    3750                    3755                    3760

Glu Ala Met Glu Arg Ala Gly Ile Asn Pro Ser Thr Leu Lys Gly Thr  
 3765 3770 3775  
 Pro Thr Gly Val Phe Leu Gly Val Met Tyr Asn Asp Tyr Gly Thr Ala  
 3780 3785 3790  
 Met Gln Gln Ala Ala Glu Val Phe Glu Gly His Met Ala Ser Gly Ser  
 3795 3800 3805  
 Ala Gly Ser Val Ala Ser Gly Arg Val Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu  
 3810 3815 3820  
 Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala  
 3825 3830 3835 3840  
 Leu His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly Glu Cys Thr Leu Ala  
 3845 3850 3855  
 Leu Ala Gly Gly Val Ala Val Met Ser Thr Pro Ala Thr Phe Val Glu  
 3860 3865 3870  
 Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe  
 3875 3880 3885  
 Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val Leu  
 3890 3895 3900  
 Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu  
 3905 3910 3915 3920  
 Ala Val Val Ser Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly  
 3925 3930 3935  
 Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Gln Gln Ala  
 3940 3945 3950  
 Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala  
 3955 3960 3965  
 His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu  
 3970 3975 3980  
 Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg Ser Ala Asp Arg Pro Leu Trp Leu  
 3985 3990 3995 4000  
 Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val  
 4005 4010 4015  
 Ala Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Met Gln His Gly Thr Leu Pro  
 4020 4025 4030  
 Pro Thr Leu His Ile Asp Gln Pro Thr Gly Gln Val Asp Trp Ala Thr  
 4035 4040 4045  
 Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Asp Ser Asp  
 4050 4055 4060  
 Arg Pro Arg Arg Val Ala Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn  
 4065 4070 4075 4080  
 Ala His Val Ile Ile Glu His Thr Pro His Thr Pro His Thr Thr Arg  
 4085 4090 4095  
 Thr Cys Pro Ile Leu Pro Ile Pro Gly Pro Ala Asp Cys Ala Gly  
 4100 4105 4110  
 Pro Ser Ala Gly Ala Trp Leu Leu Ser Ala Lys Thr Ser Gln Ala Leu  
 4115 4120 4125  
 Ala Ala Gln Ala Arg Arg Leu Ser Ala His Leu Arg Ala Asn Pro Asp  
 4130 4135 4140  
 Leu Arg Ser Ala Asp Val Ala His Ser Leu Leu Thr Thr Arg Ser Val  
 4145 4150 4155 4160  
 His Ala Glu Arg Ala Val Phe Ile Ala Gly Asp Arg Asp Glu Ala Leu  
 4165 4170 4175  
 Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Asp Gly Thr Pro Ala Pro His Leu Val  
 4180 4185 4190  
 Gln Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly  
 4195 4200 4205  
 Gln Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu Leu Asp Gly Ser  
 4210 4215 4220  
 Glu Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg Ala Leu Glu Pro  
 4225 4230 4235 4240  
 Phe Val Asp Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln Thr Asp Gly Thr

4245 4250 4255  
 Trp Pro Leu Glu Arg Val Glu Val Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val  
 4260 4265 4270  
 Met Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly Val Glu Pro Ala  
 4275 4280 4285  
 Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Cys Val Ala  
 4290 4295 4300  
 Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser  
 4305 4310 4315 4320  
 Gln Ala Ile Ala Glu Thr Leu Ala Gly His Gly Gly Met Leu Ser Ile  
 4325 4330 4335  
 Ala Ala Pro Ala Thr Asp Ile Ala Pro Leu Ile Ala Arg Trp Asn Glu  
 4340 4345 4350  
 Arg Ile Ser Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser Val Val Ala  
 4355 4360 4365  
 Gly Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu Leu Glu Thr Arg  
 4370 4375 4380  
 Gly Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Thr Pro  
 4385 4390 4395 4400  
 His Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp Leu Ala Val Ile  
 4405 4410 4415  
 Gln Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr Val Thr Gly Ala  
 4420 4425 4430  
 Trp Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu  
 4435 4440 4445  
 Arg Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr Leu Leu Asp Gln  
 4450 4455 4460  
 Asp His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro Val Leu Thr Ile  
 4465 4470 4475 4480  
 Gly Leu Gln Gln Thr Ile Glu Glu Thr Thr Ala Pro Ala Arg Thr Leu  
 4485 4490 4495  
 Ser Thr Leu Arg Arg Asn Glu Gly Thr Leu Arg His Leu Phe Thr Ser  
 4500 4505 4510  
 Leu Ala Gln Ala His Ala His Gly Leu Thr Ile Asp Trp Thr Pro Ala  
 4515 4520 4525  
 Phe Thr His Thr Glu Pro Arg Thr Thr Pro Leu Pro Thr Tyr Pro Phe  
 4530 4535 4540  
 Gln His Glu Arg Tyr Trp Leu Asp Thr Ala Glu Pro Pro Val Gly Gln  
 4545 4550 4555 4560  
 Gly Ala Gly Thr Asp Thr Val Glu Ser Gly Phe Trp Asp Ala Val Glu  
 4565 4570 4575  
 Gly Glu Glu Trp Gln Thr Leu Ala Asp Thr Leu Gly Val Thr Ala Asp  
 4580 4585 4590  
 Ala Pro Phe Asp Ser Val Met Ser Ala Leu Ser Ser Trp Arg Leu Arg  
 4595 4600 4605  
 Gln Arg Glu Gln Ser Leu Val Asp Gly Trp Arg Tyr Arg Ile Glu Trp  
 4610 4615 4620  
 Lys Pro Phe Arg Ala Pro Val Ser Ala Pro Asp Ser Val Ser Gly Thr  
 4625 4630 4635 4640  
 Trp Trp Val Val Val Pro Ala His Ala Gly Asp Ala Asp Arg Glu Arg  
 4645 4650 4655  
 Ala Gln Ala Val Arg Gly Thr Leu Glu Ser Ser Gly Arg Ala Arg Thr  
 4660 4665 4670  
 Ile Leu Val Ala Val Asp Pro Ala Ala Asp Asp Arg Gly Ser Leu Glu  
 4675 4680 4685  
 Leu Lys Leu Arg Asp Ala Ala Thr Glu Ala Gly Pro Pro Ala Gly Val  
 4690 4695 4700  
 Leu Ser Leu Leu Ala Thr Asp Glu Arg Pro Leu Pro Gly His Asp Val  
 4705 4710 4715 4720  
 Val Pro Gly Gly Leu Ala Ala Asn Leu Ala Leu Val Gln Ala Leu Gly  
 4725 4730 4735

Asp Ala Gln Ile Asp Ala Pro Leu Trp Val Gly Thr Cys Gly Ala Val  
 4740 4745 4750  
 Ser Ala Gly Arg Ser Asp Arg Leu Ala Asn Pro Gly Gln Ala Ala Val  
 4755 4760 4765  
 Trp Gly Leu Gly Arg Val Val Ala Leu Glu His Pro Gly Arg Trp Gly  
 4770 4775 4780  
 Gly Leu Ile Asp Leu Pro Val Val Leu Asp Pro Arg Ala Val Glu Arg  
 4785 4790 4795 4800  
 Leu Val Thr Val Leu Ala Ala Ser Gly Glu Glu Asp Gln Leu Ala Val  
 4805 4810 4815  
 Arg Ala Ser Gly Val Leu Val Arg Arg Leu Val Arg Val Pro Ala Arg  
 4820 4825 4830  
 Gln Val Pro Asp Gly Val Gln Trp Lys Pro Glu Gly Thr Val Leu Val  
 4835 4840 4845  
 Thr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Gly Ala Glu Val Ala Arg Trp Leu Ala  
 4850 4855 4860  
 His Gly Gly Ala Glu His Leu Val Leu Thr Ser Arg Arg Gly Gly Ser  
 4865 4870 4875 4880  
 Ala Pro Gly Ala Ala Glu Leu Thr Asp Glu Leu Leu Ala Leu Gly Thr  
 4885 4890 4895  
 Glu Val Thr Leu Ala Ala Cys Asp Met Ala Asp Arg Asp Ala Val Ala  
 4900 4905 4910  
 Ala Leu Leu Ala Glu His Ala Pro Ser Ser Val Val His Thr Ala Gly  
 4915 4920 4925  
 Val Leu Asp Asp Gly Val Leu Asp Ser Leu Asp Arg Gly Arg Leu Glu  
 4930 4935 4940  
 Ser Val Leu Leu Pro Lys Val Ala Ala Ala Arg His Leu His Glu Leu  
 4945 4950 4955 4960  
 Thr Lys Asp Ala Asn Val Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala  
 4965 4970 4975  
 Gly Val Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala  
 4980 4985 4990  
 Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Asp Gly Leu Val Ala  
 4995 5000 5005  
 His Ser Ile Ala Trp Gly Ala Trp Asp Gly Gly Gly Leu Ala Val Gly  
 5010 5015 5020  
 Asp Ser Val Val Glu Glu Arg Leu Arg His Gly Gly Val Val Pro Met  
 5025 5030 5035 5040  
 Arg Pro Gln Leu Ala Ile Thr Ala Leu Gln Gln Thr Leu Asp Arg Ala  
 5045 5050 5055  
 Glu Thr Ala Val Val Ile Ala Asp Val Asp Trp Pro Arg Tyr Leu Thr  
 5060 5065 5070  
 Ala Val Thr Pro Arg Pro Trp Leu Ala Asp Leu Pro Glu Val Ala Gln  
 5075 5080 5085  
 Ala Leu Asn Ala Asp Asp Ala Ala Gly Ala Pro Cys Gly Thr Ala Gly  
 5090 5095 5100  
 Gln Gly Ser Ser Pro Leu Ala Glu Arg Leu Ser Gly Arg Pro Ala Pro  
 5105 5110 5115 5120  
 Glu Gln Arg Arg Leu Val Leu Asp Leu Val Arg Thr Asn Val Ala Ala  
 5125 5130 5135  
 Val Leu Gly His Ala Gly Ala Glu Ser Ile Glu Ser Gly Arg Ala Phe  
 5140 5145 5150  
 Arg Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg  
 5155 5160 5165  
 Leu Ala Ala Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Leu Val Phe Asp  
 5170 5175 5180  
 Tyr Pro Ser Ala Ala Val Leu Ala Asp His Leu Tyr Ala Gln Ala Ile  
 5185 5190 5195 5200  
 Gly Ser Asp Glu Gly Pro Val Ala Asp Leu Ser Ser Gly Ala Asp Pro  
 5205 5210 5215  
 Ala Ala Gly Pro Asp Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Ser Met Ser Cys



5220 5225 5230  
 Arg Phe Pro Gly Gly Val Ser Ser Pro Glu Glu Leu Trp Gln Leu Leu  
 5235 5240 5245  
 Leu Ala Gly Glu Asp Thr Ile Thr Gly Phe Pro Asp Arg Asp Trp  
 5250 5255 5260  
 Asp Val Asp Ala Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp His Pro Gly Thr Thr  
 5265 5270 5275 5280  
 Tyr Ser Arg Ser Gly Ala Phe Leu Ser Asp Ala Ala Gly Phe Asp Ala  
 5285 5290 5295  
 Thr Leu Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln  
 5300 5305 5310  
 Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala Trp Glu Val Phe Glu Arg Ala Gly  
 5315 5320 5325  
 Ile Asp Pro Thr Ser Val Arg Gly Ser Arg Ala Gly Val Phe Val Gly  
 5330 5335 5340  
 Thr Asn Gly Gln Asp Tyr Ala Arg His Val Pro Gln Glu Pro Ile Gly  
 5345 5350 5355 5360  
 Val Glu Gly Tyr Leu Leu Ala Gly Asn Ala Ala Ser Val Ile Ser Gly  
 5365 5370 5375  
 Arg Leu Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp  
 5380 5385 5390  
 Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Val Gln Ala  
 5395 5400 5405  
 Leu Arg Asn Gly Glu Cys Ser Ile Ala Leu Ala Gly Gly Val Ser Val  
 5410 5415 5420  
 Met Ser Thr Pro Ala Ala Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu  
 5425 5430 5435 5440  
 Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr  
 5445 5450 5455  
 Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp  
 5460 5465 5470  
 Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala  
 5475 5480 5485  
 Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro  
 5490 5495 5500  
 Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Val Asp Ala Ala Leu Thr  
 5505 5510 5515 5520  
 Gly Ser Asp Ile Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu  
 5525 5530 5535  
 Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Asp  
 5540 5545 5550  
 Arg Pro Ala Asn Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile  
 5555 5560 5565  
 Ala His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Val  
 5570 5575 5580  
 Gln Ala Ile Arg His Gly Val Leu Pro Lys Thr Leu His Val Asp Arg  
 5585 5590 5595 5600  
 Pro Thr Ser His Val Asp Trp Glu Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr  
 5605 5610 5615  
 Glu Ala Met Pro Trp Pro Glu Thr Asp Arg Pro Arg Arg Ala Gly Ile  
 5620 5625 5630  
 Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Thr Ile Val Glu Gln  
 5635 5640 5645  
 Ala Pro Ala Ala Glu Asp Glu Pro Glu Thr Gly Pro Pro Ala Asp Ala  
 5650 5655 5660  
 Pro Pro Thr Val Val Pro Trp Val Leu Ser Ala Ala Thr Glu Asp Ala  
 5665 5670 5675 5680  
 Leu Arg Glu Gln Ala Ala Arg Leu Ala Thr Tyr Leu Asp Glu Arg Pro  
 5685 5690 5695  
 Glu Pro Ser Pro Ala Asp Ile Gly Ser Ser Leu Val Thr Thr Arg Ala  
 5700 5705 5710

Ala Leu Asp His Arg Ala Val Val Leu Gly Glu Asp Arg Asp Ala Leu  
 5715 5720 5725  
 Arg Ala Gly Leu Val Leu Leu Ala Asn Gly Lys Ser Gly Pro Ala Val  
 5730 5735 5740  
 Val Arg Gly Leu Ala Arg Pro Gly Gln Lys Val Ala Phe Leu Phe Thr  
 5745 5750 5755 5760  
 Gly Gln Gly Ser Gln Arg Leu Gly Met Gly Arg Glu Leu His Arg His  
 5765 5770 5775  
 Leu Pro Val Phe Arg Gln Phe Phe Asp Glu Ala Cys Ala Ala Leu Asp  
 5780 5785 5790  
 Ala His Leu Pro Val Pro Ile Ala Ala Ala Leu Phe Ala Gln Ala Asp  
 5795 5800 5805  
 Gly Ala Asp Ala Gly Leu Ile Asp Gly Thr Glu Phe Ala Gln Pro Ala  
 5810 5815 5820  
 Leu Phe Ala Leu Glu Val Ala Leu Cys Arg Thr Leu Glu Phe Cys Gly  
 5825 5830 5835 5840  
 Val Arg Pro Val Tyr Val Ala Gly His Ser Val Gly Glu Ile Ala Ala  
 5845 5850 5855  
 Ala His Val Ala Gly Val Phe Ser Leu Glu Asp Ala Ala Arg Leu Val  
 5860 5865 5870  
 Val Ala Arg Gly Gln Leu Met Gln Ala Leu Pro Ala Gly Gly Ala Met  
 5875 5880 5885  
 Val Ala Leu Gln Val Ser Glu Asp Asp Leu Leu Pro Ser Leu Thr Pro  
 5890 5895 5900  
 Trp Leu Glu Gln Asp Arg Leu Gly Ile Ala Val Asn Gly Ala Ala  
 5905 5910 5915 5920  
 Ser Thr Val Val Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Ala Val Ala Glu  
 5925 5930 5935  
 His Trp Gln Ala Arg Gly Arg Lys Val Arg Arg Leu Thr Val Ser His  
 5940 5945 5950  
 Ala Phe His Ser Pro Arg Met Asp Pro Met Leu Asp Gln Phe Arg Val  
 5955 5960 5965  
 Val Val Glu Gly Ile Arg Phe Ala Glu Pro Ala Ile Pro Val Val Ser  
 5970 5975 5980  
 Ser Val Thr Gly Arg Leu Ala Glu Pro Gly Gln Leu Thr Thr Ala Asp  
 5985 5990 5995 6000  
 Tyr Trp Val Arg His Val Arg Gln Thr Val Arg Phe His Asp Ala Leu  
 6005 6010 6015  
 Gln Thr Leu Gln Thr Glu Asn Val Thr Ala Phe Leu Glu Ile Gly Pro  
 6020 6025 6030  
 Asp Gly Gln Leu Ser Ala Met Ala Gln Glu Thr Leu Thr Ala Gln Val  
 6035 6040 6045  
 His Thr Ile Pro Thr Leu Arg Lys Asn Arg Ser Glu Thr Thr Gly Leu  
 6050 6055 6060  
 Leu Thr Ala Leu Ala Gln Leu His Thr Thr Gly Thr Val Pro Asp Trp  
 6065 6070 6075 6080  
 Thr Ala Tyr Leu Asn His His Pro Thr Pro Ser Thr Pro Val Pro Thr  
 6085 6090 6095  
 Tyr Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Met His Gly Gly Thr Gln Ala  
 6100 6105 6110  
 Thr Asp Val Ser Ser Ala Gly Leu Ser Gly Ala Asn His Pro Leu Leu  
 6115 6120 6125  
 Gly Ala Ala Val Pro Leu Ala Gly Gly Glu Gly His Leu Phe Thr Gly  
 6130 6135 6140  
 Arg Leu Ser Val Arg Thr His Arg Trp Leu Ala Asp His Gln Val Gly  
 6145 6150 6155 6160  
 Ser Thr Val Val Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg  
 6165 6170 6175  
 Ala Gly Asp Gln Val Gly Cys Gly His Val Glu Glu Leu Thr Leu Glu  
 6180 6185 6190  
 Ala Pro Leu Val Leu Pro Glu Ser Gly Ala Val Gln Ile Gln Leu Arg

6195 6200 6205  
 Leu Arg Ala Asp Glu Ser Gly Arg Glu Leu Val Val Tyr Gly  
 6210 6215 6220  
 Arg Leu Ala Thr Asp Arg Glu Asp Leu Trp Ser Glu Glu Glu Trp Thr  
 6225 6230 6235 6240  
 Arg His Ala Ser Gly Val Val Val Ala Ala Pro Ser Ala Pro Glu  
 6245 6250 6255  
 Pro Val Gln Leu Thr Val Trp Pro Pro Glu Gly Ala Thr Glu Leu Ile  
 6260 6265 6270  
 Val Lys Asp Leu Tyr Glu Arg Ile Ala Gly Thr Ser Phe Gly Tyr Gly  
 6275 6280 6285  
 Pro Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Arg Leu Asp Ala Val  
 6290 6295 6300  
 Phe Ala Glu Val Val Leu Pro Gln Asp Gln Tyr Ala Val Ala Ser Arg  
 6305 6310 6315 6320  
 Phe Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Gly Val Ala  
 6325 6330 6335  
 Leu Gly Gln Pro Ala Ala Asp Thr Ala Glu Pro His Thr Asp Arg Met  
 6340 6345 6350  
 Pro Phe Ser Trp Ser Gly Val Thr Leu Tyr Ala Ala Gly Ala Thr Ala  
 6355 6360 6365  
 Leu Arg Val Arg Leu Asp Ile Ala Ser Pro Glu Asp Val Ser Leu Leu  
 6370 6375 6380  
 Val Ala Asp Gly Ser Gly Ala Pro Val Ala Ala Val Asn Ser Leu Lys  
 6385 6390 6395 6400  
 Leu Arg Pro Val Ala Ala Asp Leu Ala Ser Ala Gly Val Ala Asp Ser  
 6405 6410 6415  
 Leu Phe Arg Leu Glu Trp Ser Lys Ala Val Asp Asp Glu Pro Gly Arg  
 6420 6425 6430  
 Ala Glu Pro Gly Gln Trp Ala Leu Ile Gly Thr Pro Pro Gly Ala Asp  
 6435 6440 6445  
 Phe Thr Pro Gly Glu Asp Gly Val Ile Ile Gly Ser Tyr Pro Asp Met  
 6450 6455 6460  
 Ala Ala Leu Thr Asp Ala Leu Asp Lys Gly Val Ala Val Pro Gln Arg  
 6465 6470 6475 6480  
 Val Leu Leu Ser Ala Pro Ser Glu Glu Glu Gln Asp Gln Ala His Asp  
 6485 6490 6495  
 Leu Ala Ser Ala Val Asp Lys Ala Thr Asn Ala Leu Leu Ala Val Leu  
 6500 6505 6510  
 Gln Gln Trp Leu Ser Asp Asp Arg Phe Asp Ser Ser Arg Leu Ala Val  
 6515 6520 6525  
 Leu Thr Arg His Ala Val Ser Thr Ala Gly Gln Glu Asp Val Thr Asp  
 6530 6535 6540  
 Leu Ala His Ala Ser Trp Trp Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ser Glu  
 6545 6550 6555 6560  
 His Pro Asp Arg Phe Val Leu Ala Asp Thr Asp Gly Thr Gln Ile Ser  
 6565 6570 6575  
 His Ala Ala Leu Leu Pro Ala Leu Leu Ser Gly Glu Pro Gln Val Ala  
 6580 6585 6590  
 Leu Arg Asp Gly Thr Arg Tyr Val Pro Arg Leu Ala Arg Ala Val Ala  
 6595 6600 6605  
 Ser Gly Asp Gly Pro Val Ala Arg Val Asp Pro Ala Gly Thr Val Leu  
 6610 6615 6620  
 Val Thr Gly Gly Thr Gly Thr Leu Gly Ser Ser Leu Ala Arg His Leu  
 6625 6630 6635 6640  
 Val Val Glu His Gly Val Arg Arg Leu Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly  
 6645 6650 6655  
 Gly Glu Ser Glu Gly Ala Ala Glu Leu Val Ala Glu Leu Thr Gly Leu  
 6660 6665 6670  
 Gly Ala Asp Val Thr Val Ala Ala Cys Asp Val Gly Asp Arg Gly Ala  
 6675 6680 6685

Val Ala Glu Leu Leu Ala Gly Ile Pro Ala Gly His Pro Leu Thr Ala  
 6690 6695 6700  
 Val Val His Ala Ser Gly Val Thr Asp Asp Ala Val Ile Glu Ala Leu  
 6705 6710 6715 6720  
 Thr Ala Glu Gln Val Gly Arg Val Leu Arg Ser Lys Val Asp Gly Ala  
 6725 6730 6735  
 Val Asn Leu His Glu Leu Thr Arg Gly Leu Asp Leu Ser Ala Phe Val  
 6740 6745 6750  
 Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Val Phe Gly Asn Pro Gly Gln Gly Asn  
 6755 6760 6765  
 Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Val Arg Arg Arg  
 6770 6775 6780  
 Ala Glu Gly Leu Ala Ala Arg Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Glu Glu  
 6785 6790 6795 6800  
 Ala Ser Ala Met Thr Ser Arg Leu Ala Gly Ala Asp Leu Val Arg Met  
 6805 6810 6815  
 Gly Arg Ala Gly Leu Leu Pro Leu Thr Thr Gly Gln Gly Leu Ala Leu  
 6820 6825 6830  
 Phe Asp Ala Ala His Arg Thr Asp Glu Pro Leu Val Leu Pro Met Arg  
 6835 6840 6845  
 Leu Asp Thr Thr Ala Leu Arg Ser Thr Thr Gly Gln Pro Pro Ala Leu  
 6850 6855 6860  
 Leu Arg Asn Leu Val Arg Val Gln Ala Arg Arg Thr Ala Gly Ala Ala  
 6865 6870 6875 6880  
 Pro Gly Pro Asp Ala Ala Thr Phe Gly Gln Gln Leu Ile Ser Leu  
 6885 6890 6895  
 Ser Val Ala Glu Arg Gly Arg Val Leu Leu Glu Thr Val Arg Gly His  
 6900 6905 6910  
 Ala Ala Ala Val Leu Gly His Ser Gly Pro Glu Ala Val Asp Val Asp  
 6915 6920 6925  
 Lys Gly Phe Met Glu Ala Gly Phe Asp Ser Leu Ser Ala Val Glu Phe  
 6930 6935 6940  
 Arg Asn Arg Leu Thr Ser Thr Thr Gly Leu Arg Met Pro Ala Thr Val  
 6945 6950 6955 6960  
 Thr Phe Asp Tyr Pro Ser Pro Ala Ala Leu Ala Glu His Leu Leu Thr  
 6965 6970 6975  
 Arg Leu Val Pro Glu Val Ala Met Pro Ala Glu Glu Gln His Pro His  
 6980 6985 6990  
 Thr Arg Pro Glu Asp Gly Pro Val Asp Arg Pro Gly Asp Glu Gln Gly  
 6995 7000 7005  
 Gly Ala Ile Asp Asp Met Asp Val Asp Ser Leu Val Glu Leu Ala Leu  
 7010 7015 7020  
 Gly Glu  
 7025

<210> 4  
 <211> 3712  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 4  
 Met Ser Lys Pro His Glu Lys Val Val Ala Ala Leu Arg Ala Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Ala Asn Glu Arg Leu Arg Glu Leu Asn Asp Glu Leu Ala Ser Ala  
 20 25 30  
 Ser Arg Glu Pro Val Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly  
 35 40 45  
 Gly Val Thr Ser Pro Glu Glu Leu Trp Asp Leu Val Ala Gly Gly Thr  
 50 55 60  
 Asp Ala Val Ser Glu Phe Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asn Val Glu Glu

65					70					75				80
Leu	Tyr	His	Pro	Asp	Pro	Asp	His	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Val	Arg
				85					90					95
Gly	Gly	Phe	Leu	His	Glu	Ala	Ala	Glu	Phe	Asp	Pro	Val	Phe	Gly
			100					105					110	
Met	Ser	Pro	Arg	Glu	Ala	Leu	Ala	Thr	Asp	Pro	Gln	Gln	Arg	Leu
			115					120					125	
Leu	Glu	Thr	Ala	Trp	Glu	Ala	Phe	Glu	Arg	Gly	Gly	Ile	Asp	Pro
			130				135				140			Leu
Arg	Leu	Arg	Gly	Ser	Arg	Thr	Gly	Val	Phe	Val	Gly	Val	Met	Tyr
				150						155				Asn
145														160
Asp	Tyr	Leu	Thr	Arg	Leu	Gln	Pro	Ala	Pro	Ala	Asp	Phe	Glu	Gly
				165					170					Gln
									175					
Leu	Gly	Asn	Gly	Ser	Ala	Gly	Ser	Val	Ala	Thr	Gly	Arg	Leu	Ala
			180					185					190	Tyr
Thr	Phe	Gly	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	Val	Thr	Val	Asp	Thr	Ala	Cys
			195				200					205		Ser
Ser	Ser	Leu	Val	Ala	Leu	His	Leu	Ala	Ala	Gln	Ala	Leu	Arg	Asn
			210			215				220				Gly
Glu	Cys	Thr	Met	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Val	Ala	Val	Met	Ala	Thr
			225			230				235				Pro
Gly	Pro	Phe	Thr	Glu	Phe	Ser	Arg	Gln	Arg	Gly	Leu	Ala	Val	Asp
			245						250					Gly
Arg	Cys	Lys	Pro	Phe	Ala	Ala	Ala	Ala	Asp	Gly	Thr	Gly	Trp	Ala
			260					265					270	Glu
Gly	Val	Gly	Leu	Leu	Leu	Val	Glu	Arg	Leu	Ser	Asp	Ala	Arg	Asn
			275				280					285		
Gly	His	Pro	Val	Leu	Ala	Val	Ile	Arg	Gly	Thr	Ala	Val	Asn	Gln
			290			295				300				Asp
Gly	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Thr	Val	Pro	Asn	Gly	Pro	Ser	Gln	Gln
				310						315				Arg
305														320
Val	Ile	Arg	Gln	Ala	Leu	Ala	Asn	Ala	Gly	Leu	Ser	Ala	Ala	Asp
			325					330						Val
Asp	Ala	Val	Glu	Ala	His	Gly	Thr	Gly	Thr	Pro	Leu	Gly	Asp	Pro
			340					345					350	Ile
Glu	Ala	Gln	Ala	Leu	Ile	Ala	Thr	Tyr	Gly	Gln	Asp	Arg	Pro	Ala
			355				360				365			Gly
Arg	Pro	Leu	Trp	Leu	Gly	Ser	Leu	Lys	Ser	Asn	Ile	Gly	His	Thr
			370			375					380			Gln
Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Val	Met	Lys	Met	Val	Gln	Ala	Met
			385			390				395				Arg
His	Gly	Thr	Leu	Pro	Lys	Ser	Leu	His	Ile	Asp	Ala	Pro	Thr	Pro
			405						410					Gln
Val	Asp	Trp	Glu	Ala	Gly	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Thr	Glu	Ala	Val
			420				425						430	Pro
Trp	His	Glu	Thr	Asp	Arg	Pro	Arg	Ala	Gly	Val	Ser		Phe	Gly
			435				440				445			
Val	Ser	Gly	Thr	Asn	Ala	His	Val	Ile	Ile	Glu	Glu	Ala	Pro	Pro
			450			455				460				Thr
Glu	Ala	Pro	Glu	Gly	Val	Thr	Ala	Arg	Ala	Pro	Leu	Asn	Ala	Glu
			465			470				475				Thr
Leu	Pro	Trp	Val	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Glu	Ala	Val	Arg	Ala
			485						490				495	Gln
Ala	Gly	Gln	Leu	Arg	Ser	Tyr	Leu	Ser	Glu	Arg	Gln	Asp	Ser	Ser
			500					505					510	Leu
Glu	Gly	Ile	Gly	Leu	Ser	Leu	Ala	Thr	Thr	Arg	Ser	Ala	Phe	Gln
			515				520					525		His
Arg	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ala	Asp	His	Asp	Gly	Phe	Met	Ala	Gly
			530			535					540			Leu
Asp	Ala	Leu	Ala	Thr	Gly	Glu	Pro	Ala	Lys	Gly	Leu	Val	Asp	Gly
			545		550					555				Glu
														560

Ala Val Ser Gly Gly Gly Val Ala Leu Val Phe Pro Gly Gln Gly Ser  
 565 570 575  
 Gln Trp Ala Gly Met Ala Leu Glu Leu Leu Asp Ser Ser Ser Val Phe  
 580 585 590  
 Arg Asp Arg Met Glu Ala Cys Ala Gln Ala Leu Ser Pro Tyr Ile Asp  
 595 600 605  
 Trp Ser Leu Thr Glu Val Leu Arg Ser Cys Glu Gly Glu Leu Glu Arg  
 610 615 620  
 Val Asp Val Val Gln Pro Ala Leu Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala  
 625 630 635 640  
 Glu Leu Trp Arg Ser Phe Gly Val Arg Pro Ala Ala Val Leu Gly His  
 645 650 655  
 Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala Gly Ala Leu Ser Leu  
 660 665 670  
 Glu Asp Ala Ala Leu Val Val Ala Leu Arg Ser Gln Ala Ile Ala Thr  
 675 680 685  
 Glu Leu Ala Gly Arg Gly Ala Met Leu Ser Val Ala Leu Pro Lys Ala  
 690 695 700  
 Arg Ala Gln Asp Trp Met Thr Gly Arg Ala Glu Arg Leu Ser Val Ala  
 705 710 715 720  
 Ala Val Asn Gly Pro Gly Ser Val Val Val Ser Gly Asp Val Asp Ala  
 725 730 735  
 Val Glu Glu Leu Arg Ala Glu Leu Ala Glu Gly Val Arg Val Arg  
 740 745 750  
 Arg Leu Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Ser Ser His Val Glu Arg Ile  
 755 760 765  
 Arg Thr Arg Leu Leu Ala Ala Leu Ala Pro Val Ser Pro Arg Pro Ser  
 770 775 780  
 Glu Ile Thr Leu Tyr Ser Ser Val Thr Gly Gly Pro Ile Asp Thr Thr  
 785 790 795 800  
 Thr Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg Gln Thr Val Glu  
 805 810 815  
 Phe Glu Arg Ala Val Arg Thr Ser Met Ser Asp Gly Tyr Arg Phe Phe  
 820 825 830  
 Ile Glu Ser Ser Pro His Pro Val Leu Thr Thr Gly Ile Glu Glu Thr  
 835 840 845  
 Ala Glu Asp Ala Asp Arg Phe Ala Ala Ala Val Gly Ser Leu Arg Arg  
 850 855 860  
 Ser Asp Gly Gly Pro Asp Arg Phe Leu Thr Ala Leu Ala Glu Ala His  
 865 870 875 880  
 Val Arg Gly Val Pro Val Glu Trp Ala Val Met Phe Ala Gly Arg Pro  
 885 890 895  
 Val Ser Gln Pro Asp Leu Pro Thr Tyr Ser Phe Gln Arg Gln Arg Tyr  
 900 905 910  
 Trp Leu Ala Pro Asp Thr Ser Pro Gly Asp Asp Gly Gly Asp Glu  
 915 920 925  
 Arg Ser Glu Thr Arg Phe Trp Glu Ala Val Glu Arg Gln Asp Leu Gly  
 930 935 940  
 Glu Leu Ser Glu Thr Leu Arg Ile Gly Asp Ala Asp Arg Gln Ala Ser  
 945 950 955 960  
 Leu Gly Glu Leu Leu Pro Ala Leu Trp Thr Trp Arg Glu Gln Asn Arg  
 965 970 975  
 Ser Ala Ala Val Leu Asp Ser Trp Arg Tyr Arg Val Ser Trp Arg Pro  
 980 985 990  
 Val Ser Pro Ala Ser Asp Pro Ala Leu Pro Gly Thr Trp Leu Ile Val  
 995 1000 1005  
 Val Pro Ala Gly Thr Ala Asp Gln Gln Trp Ala Glu Ala Leu Ser Arg  
 1010 1015 1020  
 Ala Ala Glu Gly Leu Gly Asp Gln Ala Val Arg Val Glu Leu Gly Arg  
 1025 1030 1035 1040  
 Ala Glu Ala Gly Arg Glu Glu Tyr Ala Ala Arg Leu Ala Glu Ala Ala

1045 1050 1055  
 Ala Gly Gly Pro Val Ala Gly Val Leu Ser Leu Ala Leu Ala Glu  
 1060 1065 1070  
 Glu Pro Ala Asp Ala Asp Pro Val Trp Arg Pro Tyr Val Thr Ser Thr  
 1075 1080 1085  
 Leu Ala Leu Met Gln Ala Leu Gly Asp Ala Gly Ile Gly Ala Pro Leu  
 1090 1095 1100  
 Trp Leu Ala Thr Arg Gly Ala Val Ser Ile Gly Arg Ser Asp Lys Pro  
 1105 1110 1115 1120  
 Val Pro Ser Thr Ala Ala Gln Ala Gln Leu Trp Gly Leu Gly Arg Val  
 1125 1130 1135  
 Met Gly Leu Glu His Pro Glu Arg Trp Gly Gly Leu Val Asp Leu Pro  
 1140 1145 1150  
 Glu Thr Ala Asp Ala Arg Ala Thr Ala Arg Leu Ala Gly Ile Leu Ala  
 1155 1160 1165  
 Gly Gly Leu Gly Pro Glu Asp Gln Cys Ala Val Arg Ser Ser Gly Val  
 1170 1175 1180  
 Tyr Val Arg Arg Leu Val Arg Ala Pro Leu Asp Arg Arg Ala Arg Arg  
 1185 1190 1195 1200  
 Pro Ser Trp His Thr Ser Arg Thr Ala Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly  
 1205 1210 1215  
 Gly Leu Gly Ala His Val Ala Arg Trp Leu Ala Ser Thr Gly Ala Glu  
 1220 1225 1230  
 His Leu Val Leu Thr Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Thr Asp  
 1235 1240 1245  
 Glu Leu Cys Ala Glu Leu Ser Ala Leu Gly Val Arg Val Ser Val Val  
 1250 1255 1260  
 Ala Cys Asp Val Ser Asp Arg Asp Gln Leu Ala Ala Thr Leu Ala Arg  
 1265 1270 1275 1280  
 Leu Thr Ala Asp Gly His Thr Val Arg Thr Val Val His Ala Ala Gly  
 1285 1290 1295  
 Val Ser Thr Pro Gly Ala Leu Ala Asp Leu Gly Pro Ala Glu Phe Ala  
 1300 1305 1310  
 Glu Ala Val Ala Gly Lys Ala Ala Gly Ala Ala His Leu Asp Glu Leu  
 1315 1320 1325  
 Leu Gly Asp Ala Glu Leu Asp Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Asn Ala  
 1330 1335 1340  
 Gly Val Trp Gly Gly Gly Gln Gly Ala Tyr Ala Ala Ala Asn Ala  
 1345 1350 1355 1360  
 Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Lys Arg Arg Arg Ser Arg Gly Arg Val Ala  
 1365 1370 1375  
 Thr Ser Val Ala Trp Gly Ala Trp Ala Gly Gly Met Ala Ala Glu  
 1380 1385 1390  
 Arg Thr Ala Asp Glu Gln Leu Arg Arg Arg Gly Val Arg Ala Met Asp  
 1395 1400 1405  
 Pro Ala Met Ala Ile Ser Ala Leu Gln Glu Ala Leu Glu His Glu Glu  
 1410 1415 1420  
 Thr Phe Leu Ala Val Ala Asp Met Asp Trp Asp Arg Phe Leu Pro Ser  
 1425 1430 1435 1440  
 Phe Thr Met Ala Arg Pro Arg Pro Leu Leu Asp Asp Leu Pro Glu Val  
 1445 1450 1455  
 Gln Arg Gln Arg Leu Ser Ala Ala Pro Ser Trp Ala Thr Ala Glu Thr  
 1460 1465 1470  
 Asp Gly Pro Ala Leu Ala Gln Gln Leu Ala Gly Val Phe Glu Pro Glu  
 1475 1480 1485  
 Arg Gly Arg Arg Leu Leu Asp Leu Val Arg Lys His Ala Ala Ala Val  
 1490 1495 1500  
 Leu Gly Tyr Ala Gly Pro Asn Glu Val Glu Ala Glu Arg Ala Phe Arg  
 1505 1510 1515 1520  
 Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Met Arg Asn Arg Leu  
 1525 1530 1535

Gln Pro Ala Thr Gly Leu Thr Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp His  
 1540 1545 1550  
 Pro Thr Pro Arg Ala Leu Ala Ala His Leu Arg Asp Glu Leu Phe Gly  
 1555 1560 1565  
 Val Gln Asp Asp Thr Pro Glu Pro Ala Arg Ala Ser Ala Pro Asp Asp  
 1570 1575 1580  
 Asp Pro Ile Ala Ile Val Ser Met Gly Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val  
 1585 1590 1595 1600  
 Ser Ser Pro Glu Gly Leu Trp Glu Leu Leu Ser Gly Arg Asp Ala  
 1605 1610 1615  
 Met Ser Ser Phe Pro Val Asp Arg Gly Trp Asp Leu Asp Ser Leu Ala  
 1620 1625 1630  
 Gly Asp Gly Pro Gly Gln Ile Gly Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Gly  
 1635 1640 1645  
 Phe Leu Asp Asp Ala Ala Gly Phe Asp Ala Ala Leu Phe Gly Ile Ser  
 1650 1655 1660  
 Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu  
 1665 1670 1675 1680  
 Ala Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile Pro Ser Ala Asp Leu  
 1685 1690 1695  
 Arg Ser Ser Arg Thr Gly Val Phe Ile Gly Ala Ser Ser Gln Gly Tyr  
 1700 1705 1710  
 Ala Gln Val Ala Ala Glu Ser Ala Glu Gly Val Glu Gly His Val Val  
 1715 1720 1725  
 Thr Gly Asp Ala Ala Ser Val Met Ser Gly Arg Leu Ser Tyr Thr Phe  
 1730 1735 1740  
 Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser  
 1745 1750 1755 1760  
 Leu Val Ala Leu His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly Glu Cys  
 1765 1770 1775  
 Thr Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Ala Val Met Val Thr Pro Ala Ala  
 1780 1785 1790  
 Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys  
 1795 1800 1805  
 Lys Ala Phe Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val  
 1810 1815 1820  
 Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Asn Gly His  
 1825 1830 1835 1840  
 Pro Val Leu Ala Val Val Ser Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala  
 1845 1850 1855  
 Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile  
 1860 1865 1870  
 Gln Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly Ala Asp Val Asp Ala  
 1875 1880 1885  
 Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala  
 1890 1895 1900  
 Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg Ser Ala Asp Arg Pro  
 1905 1910 1915 1920  
 Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln Ala Ala  
 1925 1930 1935  
 Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Ile Gln Ala Met Gly His Gly  
 1940 1945 1950  
 Thr Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Arg Pro Ser Ser Gln Val Asp  
 1955 1960 1965  
 Trp Glu Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Met Pro Trp Pro  
 1970 1975 1980  
 Glu Ala Asp Arg Pro Arg Arg Ala Ala Val Ser Ser Phe Gly Val Ser  
 1985 1990 1995 2000  
 Gly Thr Asn Ala His Val Ile Ile Glu His Ala Pro Gln Val Thr Pro  
 2005 2010 2015  
 Ala Ser Gln Ala Pro Glu Pro Val Lys Ser Pro Asp Ala Val Glu Ala



2020 2025 2030  
 Asp Arg Pro Val Pro Trp Leu Leu Ser Ala Gly Ser Asp Ala Ala Leu  
 2035 2040 2045  
 Gly Glu Val Ala Glu Arg Leu Ala Ala Tyr Ala Glu Ser His Pro Glu  
 2050 2055 2060  
 Val Ser Ala Ala Glu Val Ala Phe Ser Leu Ala Thr Thr Arg Ser Leu  
 2065 2070 2075 2080  
 Leu Pro Cys Arg Ala Ala Val Val Gly Ala Asp Arg Asp Glu Leu Val  
 2085 2090 2095  
 Gln Arg Ile Arg Ser Val Gly Gly Gly Thr Thr Ala Pro Gly Val Phe  
 2100 2105 2110  
 Cys Gly Thr Ala Ser Ser Glu Cys Thr Thr Ala Phe Leu Phe Ser Gly  
 2115 2120 2125  
 Gln Gly Ser Gln Arg Leu Glu Met Gly His Glu Leu Tyr Ala Ala His  
 2130 2135 2140  
 Pro Glu Phe Ala Glu Ala Leu Asp Glu Val Cys Gly His Leu Asp Val  
 2145 2150 2155 2160  
 Phe Gly Asp Arg Pro Leu Lys Glu Val Leu Phe Ala Gln Ala Asp Gly  
 2165 2170 2175  
 Ala Asp Ala Gly Leu Ile Asp Gly Ala Gly Phe Ala Gln Pro Ala Leu  
 2180 2185 2190  
 Phe Ala Leu Glu Val Ala Leu Tyr Arg Thr Leu Glu Ala Trp Gly Ile  
 2195 2200 2205  
 Thr Pro Asp Tyr Leu Ala Gly His Ser Leu Gly Glu Ile Ala Ala Ala  
 2210 2215 2220  
 His Val Ala Gly Val Phe Ser Leu Glu Asp Ala Ala Arg Leu Val Thr  
 2225 2230 2235 2240  
 Ala Arg Gly Gln Leu Met Gln Ala Leu Pro Gly Gly Ala Met Val  
 2245 2250 2255  
 Ala Val Gln Ala Ser Glu Asp Glu Ile Leu Ala Ile Ser Ala Pro Trp  
 2260 2265 2270  
 Leu Glu Gly Asp Gly Val Gly Ile Ala Ala Val Asn Gly Pro Ala Ser  
 2275 2280 2285  
 Val Val Val Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Ala Ile Ala Gly His  
 2290 2295 2300  
 Trp Arg Ala Gln Gly Arg Lys Thr Arg Arg Leu Ser Val Ser His Ala  
 2305 2310 2315 2320  
 Phe His Ser Pro His Met Asp Pro Met Leu Asp Gly Phe Arg Arg Val  
 2325 2330 2335  
 Val Asp Gly Met His Leu Val Glu Pro Val Ile Pro Val Ile Ser Asn  
 2340 2345 2350  
 Leu Thr Gly Arg Leu Ala Asp Pro Gly Gln Leu Thr Ser Ala Asp Tyr  
 2355 2360 2365  
 Trp Val Arg His Val Arg Gln Ala Val Arg Phe His Asp Gly Leu Gln  
 2370 2375 2380  
 Thr Leu His Asp Gln Gly Val Thr Thr Tyr Leu Glu Ile Gly Pro Asp  
 2385 2390 2395 2400  
 Ala Gln Leu Thr Ala Met Ala Gln Glu Ala Leu Ser Pro Gln Ser His  
 2405 2410 2415  
 Thr Val Ser Thr Leu Arg Arg Asn Gln Pro Glu Thr Thr Ser Leu Leu  
 2420 2425 2430  
 Thr Thr Leu Ala Arg Leu His Thr Thr Gly Thr Thr Pro Asp Trp Ile  
 2435 2440 2445  
 Thr Tyr Leu Asn His Arg Pro Ser Ser Pro Thr Pro Leu Pro Thr Tyr  
 2450 2455 2460  
 Pro Phe Gln His His Arg Tyr Trp Pro Arg Gly Asp Ala Gln Ala Ala  
 2465 2470 2475 2480  
 Asp Val Ser Ser Ala Gly Leu Ser Gly Ala Asn His Pro Leu Leu Gly  
 2485 2490 2495  
 Ala Ala Val Pro Leu Ala Asp Gly Asp Gly His Leu Phe Thr Gly Arg  
 2500 2505 2510

Leu Ser Ala Arg Thr His Arg Trp Leu Ala Asp His Gln Val Gly Gly  
 2515 2520 2525  
 Asn Val Val Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg Ala  
 2530 2535 2540  
 Gly Asp Gln Val Gly Cys Ser Gln Val Glu Glu Leu Thr Leu Glu Ala  
 2545 2550 2555 2560  
 Pro Leu Val Leu Pro Glu Ser Gly Ala Val Gln Val Gln Leu Arg Leu  
 2565 2570 2575  
 Gly Arg Ala Asp Glu Ser Gly Arg Arg Asp Leu Thr Val Tyr Gly Arg  
 2580 2585 2590  
 Leu Ala Gly Gly Glu Asp Leu Trp Leu Glu Glu Glu Trp Thr Arg  
 2595 2600 2605  
 His Ala Ser Gly Val Leu Ser Ser Ala Ser Ala Pro Glu Pro Val Ala  
 2610 2615 2620  
 Leu Thr Val Trp Pro Pro Ser Ala Ala Glu Ala Val Pro Val Glu Gly  
 2625 2630 2635 2640  
 Phe Tyr Thr Gly Leu Ala Glu Ser Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Ala Phe  
 2645 2650 2655  
 Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Arg Gln Gly Asp Thr Val Phe Ala Glu  
 2660 2665 2670  
 Val Gln Leu Pro Glu Val Val Arg Glu Glu Ala Ala Ser Tyr Thr Ile  
 2675 2680 2685  
 His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu Gln Ala Val Gly Phe Val Thr  
 2690 2695 2700  
 Asp Gly Ser Asp Asn Pro Val Val Arg Met Pro Phe Ala Trp Ser Gly  
 2705 2710 2715 2720  
 Val Ser Met Tyr Ala Ser Gly Ala Ser Glu Leu Arg Val Arg Leu Ala  
 2725 2730 2735  
 Arg Thr Gly Pro Glu Thr Val Thr Phe Ala Val Thr Asp Pro Thr Gly  
 2740 2745 2750  
 Arg Pro Val Ala Ser Val Gly Ser Leu Val Met Arg Pro Val Ala Thr  
 2755 2760 2765  
 Gly Val Pro Arg Leu Thr Arg Asn Gly Leu His Glu Val Val Trp Glu  
 2770 2775 2780  
 Gln Leu Leu Asp Ala Pro Ala Thr Pro Ala Thr Glu Cys Ala Val Ile  
 2785 2790 2795 2800  
 Gly Asp Ala Asp Ala Ala Leu Leu Gly Ala Glu Ala His Pro Asp  
 2805 2810 2815  
 Leu Ala Ser Leu Gly Glu Ala Val Pro Pro Leu Val Val Ala Val Ala  
 2820 2825 2830  
 Gly Gly Asp Gly Thr Arg Ala Ala Leu Glu Arg Ala Leu Gly Trp Val  
 2835 2840 2845  
 Gln Gly Trp Met Ala Glu Glu Arg Phe Ala Gly Ser Arg Leu Ala Val  
 2850 2855 2860  
 Val Thr Arg Gly Ala Val Ala Val Gly Ala Gly Glu Val Leu Ala Asp  
 2865 2870 2875 2880  
 Ala Ala Gly Ala Ala Val Thr Gly Leu Val Lys Ser Ala Glu Ser Glu  
 2885 2890 2895  
 Asn Pro Gly Arg Phe Leu Leu Val Asp Val Asp Gly Thr Thr Glu Ser  
 2900 2905 2910  
 Trp Arg Ala Leu Pro Thr Leu Gly Gly Gly Asp Glu Pro Gln Ile Ala  
 2915 2920 2925  
 Leu Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Pro Arg Leu Val Arg Ala Gly Glu  
 2930 2935 2940  
 Asp Gly Gly Ser Leu Leu Pro Pro Ala Gly Ala Asp Ala Trp Arg Leu  
 2945 2950 2955 2960  
 Glu Thr Gly Glu Ala Gly Ser Leu Asp Gly Leu Arg Leu Ala Pro Ala  
 2965 2970 2975  
 Glu Asp Ala Gln Ala Ala Leu Leu Pro Gly Gln Val Arg Ile Ala Val  
 2980 2985 2990  
 Arg Ala Ala Gly Leu Asn Phe Arg Asp Val Leu Gly Ala Leu Gly Met

2995 3000 3005  
 Tyr Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ala Gly Glu Val  
 3010 3015 3020  
 Leu Glu Thr Gly Asp Gly Val Thr Gly Leu Ala Val Gly Asp Arg Val  
 3025 3030 3035 3040  
 Met Gly Leu Val Ala Gly Gly Phe Gly Pro Met Ala Val Ala Asp Ser  
 3045 3050 3055  
 Trp Arg Val Val Arg Ile Pro Ser Gly Trp Thr Phe Thr Arg Ala Ala  
 3060 3065 3070  
 Gly Val Pro Val Ala Phe Leu Thr Ala Leu Tyr Gly Leu Arg Glu Leu  
 3075 3080 3085  
 Gly Gly Leu Ala Ala Gly Gln Arg Val Leu Val His Ala Ala Ala Gly  
 3090 3095 3100  
 Gly Val Gly Thr Ala Ala Val Gln Leu Ala Arg Leu Leu Gly Ala Glu  
 3105 3110 3115 3120  
 Val Tyr Ala Thr Ala Ser Ala Pro Lys Gln Glu Tyr Val Ala Asp Leu  
 3125 3130 3135  
 Gly Val Asp Arg Ala Arg Ile Ala Ser Ser Arg Thr Leu Asp Phe Ala  
 3140 3145 3150  
 Ser Ser Phe Pro Glu Val Asp Val Val Leu Asn Ser Leu Ala Gly Glu  
 3155 3160 3165  
 Tyr Val Asp Ala Ser Leu Gly Leu Leu Arg Glu Gly Gly Arg Phe Val  
 3170 3175 3180  
 Glu Met Gly Lys Thr Asp Val Arg Asp Ala Ala Tyr Asp Gly Val  
 3185 3190 3195 3200  
 Thr Tyr Arg Thr Phe Asp Leu Gly Gln Ala Gly Pro Glu Leu Ile Ala  
 3205 3210 3215  
 Arg Met Leu Gly Glu Leu Val Glu Trp Phe Glu Ala Gly Glu Leu Thr  
 3220 3225 3230  
 Pro Val Arg Thr Ala Ala Trp Asp Val Arg Arg Ala Val Gly Ala Phe  
 3235 3240 3245  
 Arg Trp Met Ser Gln Ala Arg His Thr Gly Lys Ile Val Leu Thr Val  
 3250 3255 3260  
 Pro Arg Asp Leu Asp Ala Asp Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly Thr  
 3265 3270 3275 3280  
 Gly Thr Leu Gly Gly Leu Leu Ala Arg His Leu Val Thr Glu His Gly  
 3285 3290 3295  
 Val Arg His Leu Leu Leu Val Ser Arg Thr Gly Glu Arg Ala Ala Leu  
 3300 3305 3310  
 Arg Arg Glu Leu Glu Glu Leu Gly Ala Glu Val Arg Ile Ala Ala Cys  
 3315 3320 3325  
 Asp Met Ala Asp Arg Ala Ala Val Ala Glu Leu Leu Asp Gly Ile Pro  
 3330 3335 3340  
 Ser Glu His Pro Leu Thr Gly Val Phe His Ala Ala Gly Val Leu Asp  
 3345 3350 3355 3360  
 Asp Gly Val Val Thr Gly Leu Asp Ser Ala Arg Leu Ala Arg Val Leu  
 3365 3370 3375  
 Ala Pro Lys Val Asp Gly Ala Leu His Leu His Glu Leu Thr Ala Glu  
 3380 3385 3390  
 Leu Asp Leu Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Met Ser Gly Leu Leu  
 3395 3400 3405  
 Gly Ala Ser Gly Gln Ala Gly Tyr Ala Ala Ala Asn Met Phe Leu Asp  
 3410 3415 3420  
 Ala Leu Ala Gln Gln Arg Arg Ala Gln Gly Leu Pro Ala Leu Ser Leu  
 3425 3430 3435 3440  
 Ala Trp Gly Leu Trp Glu Thr Ala Ser Ala Met Thr Ala His Leu Ser  
 3445 3450 3455  
 Asp Thr Asp Leu Arg Arg Met Gly Gly Ile Gly Met Leu Gly Leu Thr  
 3460 3465 3470  
 Arg Asn Glu Gly Met Glu Leu Leu Asp Ala Ala Trp Gln Ser Gly Glu  
 3475 3480 3485

Ala Leu Leu Val Pro Val Arg Trp Asp His Arg Val Leu Arg Glu Arg  
 3490 3495 3500  
 Ala Ser Ser Gly Ala Arg Val Pro Ser Leu Leu Arg Arg Leu Val Arg  
 3505 3510 3515 3520  
 Ala Pro Arg Arg Arg Thr Val Pro Glu Ser Ala Lys Gly Ala Gly Gly  
 3525 3530 3535  
 Gly Leu Arg Glu Arg Leu Ala Thr Leu Pro Glu Ala Glu Arg Arg Gly  
 3540 3545 3550  
 Met Leu Ile Glu Leu Val Ala Gly His Val Ala Ala Val Leu Gly His  
 3555 3560 3565  
 Ala Gly Thr Asp Ala Val Ser Val Asp Arg Pro Phe Lys Glu Leu Gly  
 3570 3575 3580  
 Phe Asp Ser Leu Thr Ser Val Glu Phe Arg Asn Arg Leu Asn Glu Ala  
 3585 3590 3595 3600  
 Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ser Thr Leu Val Phe Asp His Pro Thr Pro  
 3605 3610 3615  
 Thr Thr Leu Ala Ala Arg Leu Asp Ala Leu Leu Pro Gly Ala Glu Thr  
 3620 3625 3630  
 Ala Thr Thr Val Ala Ala Pro Thr Ser Pro His Glu Glu Leu Asp Arg  
 3635 3640 3645  
 Leu Ala Thr Val Leu Leu Ser Pro Ala Leu Asn Met Ala Asp Arg Asp  
 3650 3655 3660  
 Gly Leu Ala Ala Arg Leu Arg Ala Leu Ala Ser Gln Leu Gly Glu Pro  
 3665 3670 3675 3680  
 Thr Gly Pro Ala Asp Gly Ser Thr Val Ala Asp Arg Ile Gln Ser Ala  
 3685 3690 3695  
 Thr Asp Asp Glu Leu Phe Glu Leu Leu Asp Asp Arg Phe Glu Asn Ser  
 3700 3705 3710

<210> 5  
 <211> 1808  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 5  
 Met Ser Gln His Asp Asp Ala Ser Asp Ala Leu Arg Thr Gly Asp Val  
 1 5 10 15  
 Pro Met Thr Gln Phe Pro Thr Asn Glu Asp Lys Leu Arg Asp Tyr Leu  
 20 25 30  
 Lys Arg Ala Val Thr Asp Leu His His Thr Arg Glu Gln Leu Ala Ala  
 35 40 45  
 Ala Glu Ala Lys Asn Arg Glu Pro Leu Ala Ile Val Ser Met Ser Cys  
 50 55 60  
 Arg Phe Pro Gly Gly Val Arg Ser Pro Glu Ala Leu Trp Gln Leu Val  
 65 70 75 80  
 Arg Ala Gly Glu Asp Val Ile Ser Ser Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp  
 85 90 95  
 Asp Leu Asp Gly Leu Tyr Asn Pro Asp Pro Gly Asn Ser Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Tyr Val Arg Glu Gly Gly Phe Leu Ser Asp Ala Thr Glu Phe Asp Pro  
 115 120 125  
 Ala Val Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Gly Met Asp Pro Gln  
 130 135 140  
 Gln Arg Leu Met Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly  
 145 150 155 160  
 Ile Gly Pro Ala Ser Ala Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ile Gly  
 165 170 175  
 Ala Ser Ala Gln Gly Tyr Ser Leu Leu Phe Gln Asn Ser Arg Glu Glu  
 180 185 190  
 Ala Glu Gly Leu Leu Ala Thr Gly Asp Ser Ala Ser Val Ile Ser Gly

195 200 205  
 Arg Val Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Thr Leu Asp  
 210 215 220  
 Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Val Arg Ser  
 225 230 235 240  
 Val Arg Gln Gly Glu Cys Ser Met Ala Leu Val Gly Gly Val Ser Val  
 245 250 255  
 Met Cys Thr Pro Ala Ile Phe Ile Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu  
 260 265 270  
 Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Pro Phe Ala Ala Ala Asp Gly Thr  
 275 280  
 Ser Trp Gly Glu Gly Ala Gly Val Val Leu Ile Glu Arg Leu Glu Asp  
 290 300  
 Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Ile Arg Gly Ser Ala  
 305 310 315 320  
 Ile Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro His Gly Pro  
 325 330 335  
 Ser Gln Arg Arg Leu Ile Gln Gln Ala Leu Ala Asp Ala Gln Leu Ser  
 340 345 350  
 Pro Gly Gln Ile Asp Met Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Ser Leu  
 355 360 365  
 Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Gly Ala Asn  
 370 375 380  
 Arg Pro Ala Asp Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile  
 385 390 395 400  
 Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Leu Ala Ser Val Ile Lys Thr Val  
 405 410 415  
 Gln Ala Leu Arg His Ala His Leu Ala Arg Thr Leu His Val Asp Arg  
 420 425 430  
 Pro Thr Pro Arg Val Asp Trp Ser Ser Gly Gly Val Glu Leu Leu Ala  
 435 440 445 450  
 Asp Asp Gln Pro Trp Pro Glu Thr Gly Gln Pro Arg Ala Ala Val  
 455 460  
 Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Val Leu Glu Gln  
 465 470 475 480  
 Ala Pro Ala Ser Glu Asn Pro Pro Leu Arg Arg Pro Gly Gly Asp Arg  
 485 490 495  
 Val Ala Ala Arg Arg Val Leu Pro Leu Val Ile Ser Gly Lys Thr Pro  
 500 505 510  
 Glu Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gly Asn Leu Val Ser His Val Arg Glu  
 515 520 525  
 His Pro Asp Leu Arg Leu Glu Asp Leu Gly Tyr Ser Leu Ala Thr Thr  
 530 535 540  
 Arg Ser Ala Leu Gly His Arg Ala Val Val Val Ala Asp Thr Pro Asp  
 545 550 555 560  
 Gly Phe Leu Arg Gly Cys Glu Ala Val Glu Arg Gly Glu Thr Pro Ala  
 565 570 575  
 Ser Val Asp Arg Gly Val Val Arg Gly Arg Gly Thr Thr Ala Phe Leu  
 580 585 590  
 Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Arg Val Gly Met Gly Arg Gln Leu Tyr  
 595 600 605  
 Ala Ala Ile Pro Ala Phe Ala Arg Phe Leu Asp Glu Ala Cys Ser His  
 610 615 620  
 Leu Asp Arg Phe Thr Lys Gln Pro Leu Arg Asp Val Leu Phe Ala Ala  
 625 630 635 640  
 Glu Gly Ser Ala Glu Ala Ala Leu Leu Asp Arg Thr Gly Phe Ala Gln  
 645 650 655  
 Pro Ala Leu Phe Ala Leu Glu Val Ala Leu Phe Arg Thr Leu Glu Ser  
 660 665 670  
 Trp Gly Val Thr Pro Asp Tyr Leu Ala Gly His Ser Ile Gly Glu Leu  
 675 680 685

Ala Ala Ala His Val Ala Gly Val Leu Ser Leu Gly Asp Ala Thr Arg  
 690 695 700  
 Leu Val Thr Ala Arg Gly Asn Leu Met Glu Gln Leu Pro Ala Gly Gly  
 705 710 715 720  
 Gly Met Leu Ala Leu Gln Ala Ser Glu Ala Gly Val Leu Pro Leu Leu  
 725 730 735  
 Asp Gly Ala Asp Gly Leu Val Ser Val Ala Ala Val Asn Ser Pro Arg  
 740 745 750  
 Ser Thr Val Val Ala Gly Asp Ser Asp Ala Leu Ala Ala Leu Ala Gly  
 755 760 765  
 Gln Ala Arg Ser Gln Gly Ile Lys Ala Arg His Leu Thr Val Ser His  
 770 775 780  
 Ala Phe His Ser Pro Leu Met Asp Pro Val Leu Asp Ala Tyr Arg Glu  
 785 790 795 800  
 Thr Ala Glu Gln Leu Ser Tyr His Pro Pro Arg Ile Pro Ile Ile Ser  
 805 810 815  
 Thr Val Thr Gly Arg Ser Val Thr Thr Glu Met Ser Glu Pro Gly Tyr  
 820 825 830  
 Trp Val Arg His Ala Arg Glu Ala Val Arg Phe Thr Asp Ala Val Ala  
 835 840 845  
 Thr Leu Arg Gln His Gly Thr Thr Ala Tyr Leu Glu Leu Gly Pro Asp  
 850 855 860  
 Ala Val Leu Thr Ala Met Thr Arg Glu His Leu Ala Gly Asp Gly Thr  
 865 870 875 880  
 Ser Gly Lys Glu Ser Thr Phe Ala Ala Val Met Arg Arg Asn Arg Pro  
 885 890 895  
 Glu Pro Glu Val Leu Thr Ser Ala Val Ser Gln Leu Phe Ala Arg Gly  
 900 905 910  
 Thr Arg Val Asp Trp Arg Ala Val Phe Ala Asp Val Asp Gly Gln Val  
 915 920 925  
 Val Gln Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln Arg Ser Arg Tyr Trp Pro Gln  
 930 935 940  
 Ala Ser Leu Thr Arg Pro Ala Gly Gly Ala Ser Ala Thr Ser Leu Phe  
 945 950 955 960  
 His Leu Arg Trp Val Pro Val Thr Ala Gln Asp Thr Ala Pro Ala Asp  
 965 970 975  
 Asp Trp Ala Leu Leu Gly Gly Ala Asp Ala Leu Pro Gly Gln Gly Phe  
 980 985 990  
 Ala Asp Leu Ala Ser Leu Gly Glu Thr Ile Asp Gly Gly Ser Ala Ala  
 995 1000 1005  
 Pro Arg Thr Val Cys Val Pro Leu Leu Pro Pro Ala Asp Gly Ala Gln  
 1010 1015 1020  
 Asp Ser Ala Ala Thr His Asp Ala Ala His Arg Ala Leu Ala Leu Ala  
 1025 1030 1035 1040  
 Gln Ala Trp Leu Ala Asp Asp Arg Phe Thr Ser Ser Arg Leu Val Phe  
 1045 1050 1055  
 Leu Thr Arg Gly Ala Val Ala Val Thr Asp Glu Glu Tyr Pro Glu Asp  
 1060 1065 1070  
 Ser Val Asp Ala Phe Ala Tyr Ala Ser Val Trp Gly Leu Leu Arg Ser  
 1075 1080 1085  
 Ala Gln Thr Glu Asn Pro Gly Arg Phe Gly Leu Val Asp Leu Asp Pro  
 1090 1095 1100  
 Asp Ala Asp Pro Asp Ala Ala Gly Gln Arg Cys Pro Val Pro Ala Ala  
 1105 1110 1115 1120  
 Ala Leu Asp Gly Asp Glu Pro Gln Leu Ala Met Arg Arg Gly Val Val  
 1125 1130 1135  
 His Ala Pro Arg Leu Thr Arg Val Thr Ala Ala Pro Lys Asp Pro Asp  
 1140 1145 1150  
 Arg Ala Pro Ala Gly Phe Asp His Gly Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly  
 1155 1160 1165  
 Ala Thr Gly Gly Leu Gly Pro Leu Leu Ala Arg His Leu Val Val Glu

1170 1175 1180  
 His Gly Val Arg His Leu Leu Thr Ser Arg Arg Gly Ala Ala Ala  
 1185 1190 1195 1200  
 Ser Gly Ala Gln Ala Leu Leu Asp Glu Leu Ala Asp Leu Gly Ala Glu  
 1205 1210 1215  
 Ala Thr Val Val Ser Cys Asp Leu Ala Asp Arg Glu Ala Val Ala Gly  
 1220 1225 1230  
 Leu Leu Ala Gln Val Pro Pro Ala Arg Pro Leu Thr Ala Val Val His  
 1235 1240 1245  
 Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Gly Val Ile Pro Ser Leu Ser Pro Glu  
 1250 1255 1260  
 Arg Val Asp Gly Val Leu Arg Pro Lys Ala Asp Gly Ala Leu His Leu  
 1265 1270 1275 1280  
 His Glu Leu Thr Lys Asp Leu Asp Leu Ala His Phe Ile Leu Phe Ser  
 1285 1290 1295  
 Ser Thr Ala Gly Val Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala  
 1300 1305 1310  
 Ala Asn Thr Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln His Arg Arg Ala Ala Gly  
 1315 1320 1325  
 Leu Ala Ala Val Ser Leu Ala Trp Gly Thr Trp Glu Pro Ser Gly Gly  
 1330 1335 1340  
 Met Thr Gly Gly Leu Thr Arg Ala Asp Leu Glu Arg Met Thr Lys Gly  
 1345 1350 1355 1360  
 Gly Met Pro Pro Leu Ser Pro Arg Asp Gly Leu Ala Leu Phe Asp Ala  
 1365 1370 1375  
 Ala Ile Ala Ser Gly Arg Ala Leu Val Val Pro Ala Val Leu Asp Leu  
 1380 1385 1390  
 Asp Leu Leu Arg Ser Arg Ile Gly Thr Asn Val Pro Ala Leu Leu Arg  
 1395 1400 1405  
 Gly Leu Ile Glu Pro Arg Pro Val Glu Pro Ser Ala Pro Gly Glu Ala  
 1410 1415 1420  
 Ala Glu Ala Leu Ala Leu Arg Met Ala Ser Cys Ser Ala Ala Glu Arg  
 1425 1430 1435 1440  
 Thr Gly Val Leu Leu Asp Leu Val Arg Ala Asp Ala Ala Thr Val Leu  
 1445 1450 1455  
 Gly His Asp Gly Pro His Ala Ile Asp Pro Glu Arg Gly Leu Leu Glu  
 1460 1465 1470  
 Ala Gly Phe Asp Ser Leu Thr Thr Leu Glu Leu Arg Asn Arg Leu Ala  
 1475 1480 1485  
 Glu Ala Thr Gly Leu Ala Val Pro Ala Gly Tyr Leu Tyr Glu Tyr Pro  
 1490 1495 1500  
 Thr Pro Asn Leu Leu Ala Glu His Leu Ala Ala Ala Leu Ala Glu Ser  
 1505 1510 1515 1520  
 Pro Gln Ser Gly Ala Ala Thr Gly Ala Asp Gly Pro Ala Glu Pro Leu  
 1525 1530 1535  
 Ser Val Leu Phe Gln Gln Ala Tyr Asp Leu Gly Lys Val Thr Glu Gly  
 1540 1545 1550  
 Met Thr Leu Leu Arg Ser Ala Ser Ala Leu Arg Pro Thr Tyr Asp Thr  
 1555 1560 1565  
 Pro Ser Asp Leu Ser Glu Leu Pro Gln Pro Thr Arg Leu Ala Arg Gly  
 1570 1575 1580  
 Pro Glu Arg Ala Thr Leu Leu Cys Phe Ser Ala Ile Val Ala Leu Ala  
 1585 1590 1595 1600  
 Gly Ser His Gln Tyr Ser Arg Phe Ala Ser Ser Phe Arg Glu Glu Arg  
 1605 1610 1615  
 Asp Val Ser Val Leu Tyr Ala Pro Gly Phe Phe Ala Gly Glu Leu Leu  
 1620 1625 1630  
 Pro Thr Ser Leu Glu Thr Val Ile Asp Thr Gln Val Glu Thr Val Arg  
 1635 1640 1645  
 Gln Gln Ala Ala Asp Gly Pro Val Val Leu Val Gly Ala Ser Ser Gly  
 1650 1655 1660

Gly Trp Leu Ala His Ala Ala Ala Arg Leu Glu Ala Leu Gly Thr  
 1665 1670 1675 1680  
 Pro Pro Ala Ala Val Val Leu Leu Asp Thr Tyr Leu Pro Asp Asp Gln  
 1685 1690 1695  
 Phe Leu Ala Arg Asp Gln Asp Arg Phe Ile Gly Gly Val Phe Asp Arg  
 1700 1705 1710  
 Gln Asp Arg Phe Ser Ile Arg Glu Asp Val Ser Leu Ser Ala Met Gly  
 1715 1720 1725  
 Trp Tyr Leu His Leu Phe Asp Gly Trp Lys Pro Thr Ala Ile Ser Val  
 1730 1735 1740  
 Pro Glu Leu Leu Val Arg Ala Ser Glu Pro Leu Pro Ser Pro Ser Gly  
 1745 1750 1755 1760  
 Arg Pro Pro Arg Ala Ala Asp Trp Arg Thr Ser Trp His Val Ala Gln  
 1765 1770 1775  
 His Ser Val Glu Val Pro Gly Asp His Phe Thr Met Leu Glu Glu Phe  
 1780 1785 1790  
 Asn Asp Ala Thr Ala Asp Ala Val Arg Arg Trp Leu Leu Asp Ile Asp  
 1795 1800 1805

<210> 6  
 <211> 399  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 6  
 Met Asp Leu Glu Thr Gln Leu Leu Ser Pro Ala Tyr Leu Arg Asn Pro  
 1 5 10 15  
 His Pro Leu Asn Ala Ala Leu Arg Ser Ala Asp Pro Val Gln Arg Ala  
 20 25 30  
 Val Ala Ser Gly Gly Leu Ser Val Trp Val Val Thr Arg Tyr Glu Asp  
 35 40 45  
 Val Arg Ala Leu Leu Ala Asp Ser Arg Leu Gly Lys Gly Val Thr Gln  
 50 55 60  
 Leu Arg Glu Ala Val Leu Leu Asn Ala Gly Asp Asp Glu Arg Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Gln Phe Thr Asp Ser Leu Thr Glu His Met Leu Asn Ser Asp Pro Pro  
 85 90 95  
 Asp His Thr Arg Leu Arg Arg Leu Val Gly Lys Ala Phe Thr Ala Gly  
 100 105 110  
 Arg Ile Glu Gln Leu Arg Pro Arg Ile Thr Glu Ile Val Asp Asn Leu  
 115 120 125  
 Leu Asp Arg Leu Ser Pro Gly Gln Glu Val Asp Leu Val Pro Val Phe  
 130 135 140  
 Ala Leu Pro Met Pro Thr Thr Val Ile Cys Glu Leu Leu Gly Val Pro  
 145 150 155 160  
 Ser Val Asp Arg Ser Ser Phe Ser His Trp Ser Asn Val Leu Val Ser  
 165 170 175  
 Thr Ala Glu Val Gly Glu Leu Ala Glu Ala Gly Gly Ala Met Val Ala  
 180 185 190  
 Tyr Leu Ala Gln Leu Ile Ala Asp Lys Arg Ala Asn Pro Cys Asp Asp  
 195 200 205  
 Leu Leu Thr Lys Leu Val Gln Ala Thr Asp Asn Gly Asp Gln Leu Ser  
 210 215 220  
 Glu Thr Glu Leu Val Ala Thr Ala Phe Leu Leu Ser Ala Gly His  
 225 230 235 240  
 Glu Thr Thr Val Asn Leu Ile Ala Ala Gly Thr Leu Thr Leu Leu Gln  
 245 250 255  
 Asn Pro Asp Gln Leu Ala Arg Leu Arg Ser Asp Leu Thr Leu Leu Pro  
 260 265 270  
 Gly Ala Ile Glu Glu Leu Ile Arg Tyr Asp Gly Pro Gly Gly Met Val



275 280 285  
 Leu Arg His Thr Leu Glu Pro Val Glu Val Gly Gly Val Thr Ile Pro  
 290 295 300  
 Ala Gln Gln Val Val Leu Ser Leu Ser Ser Ala Gly Arg Asp Ser  
 305 310 315 320  
 Thr Arg Phe Ser Asp Ala Asp Arg Leu Asp Ile Gly Arg Pro Ile Gly  
 325 330 335  
 Gly Ser Val Gly Phe Gly His Gly Ile His His Cys Ile Gly Ala Pro  
 340 345 350  
 Leu Ala Arg Leu Glu Gly Glu Ile Ala Phe Arg Ala Leu Leu Thr Arg  
 355 360 365  
 Phe Pro Asp Leu Arg Leu Ala Val Pro Pro Glu Glu Leu Asn Trp Arg  
 370 375 380  
 Asp Ser Val Phe Ile Arg Gly Pro Glu Ser Leu Pro Val Val Leu  
 385 390 395

<210> 7  
 <211> 397  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 7  
 Met Ala Leu Cys Thr Val Arg Gly Asp Thr Asn Glu Gln Leu Leu Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Ala Phe Ala Ser Ser Val Ala Ala His Pro Ser Leu Arg Ser Arg  
 20 25 30  
 Ile Ser Pro Asp Gly Thr Glu Leu Val Leu His Pro Leu Asp Asp Gly  
 35 40 45  
 Pro Pro Glu Leu Val Val Arg Arg Ala Gly Ser Trp Asp Leu Asp Arg  
 50 55 60  
 Glu Met Arg Ser Arg Leu Asp Arg Cys Gly Pro Leu Val Arg Ala Thr  
 65 70 75 80  
 Leu Leu Arg Gly Ala Glu Asp Thr Phe Ile Leu His Val Asp His  
 85 90 95  
 Arg Ile Cys Asp Gly Arg Ser Val Val Ala Leu Leu Ser Ala Val Trp  
 100 105 110  
 Arg Thr Tyr Ala Ala Leu Gly Glu Gly Pro Met Ala Ser Ser Ala His  
 115 120 125  
 Val Ala Asp Ser Tyr Pro Ala Pro Ile Glu Thr Arg Leu Gly His His  
 130 135 140  
 Pro Glu Ala Asp Val Leu Ala Tyr Ala Ala Arg Arg Ala Glu Gln Ala  
 145 150 155 160  
 Lys Arg Leu Pro Pro Val Leu Leu Pro Tyr Leu Gly Asp Pro Gly Val  
 165 170 175  
 Glu Ala Pro Glu Gln Gly Glu Ile His Val Arg Thr Leu Arg Leu Thr  
 180 185 190  
 Ser Asp Glu Thr Thr Arg Leu Ala Gly Ser Ala Arg Ala Ala Gly Ile  
 195 200 205  
 Ser Val Gln Gly Leu Val Ala Ala Leu Leu Ile Ala Val Arg Arg  
 210 215 220  
 Ala Leu Glu Ala Thr Asp Ala Pro Leu Ser Leu Ala Leu Ala Ser Pro  
 225 230 235 240  
 Val Asp Phe Arg His Arg Val Thr Pro Pro Leu Ala Glu Glu Thr Leu  
 245 250 255  
 Val Leu Ala Ala Ala Ser Phe Tyr Asp Ile Val Glu Val Ser Pro Arg  
 260 265 270  
 Ala Asp Val Arg Thr Leu Gly Arg Leu Val Tyr Asp Arg Leu Arg Ala  
 275 280 285  
 Gly Val Glu Arg Gly Asp Pro Glu Arg Glu Ile Leu Ala Val Arg His  
 290 295 300

Phe Phe Glu Asn Pro Ala Leu Leu Ala Ala Ser Leu Val Leu Thr Asn  
 305 310 315 320  
 Leu Gly Arg Val Ala Asp Leu Val Ala Pro Pro Gly Leu Glu Leu Gly  
 325 330 335  
 Gly Leu Arg Trp Ile Pro Val Pro Glu Asn Trp Ser Pro Glu Gln Gly  
 340 345 350  
 Arg Gly Pro Leu Val Val Ser Ala Ile Thr Val Glu Gly Arg Leu Ala  
 355 360 365  
 Leu Glu Val Pro Tyr Ser Pro Ser Cys Phe Gly His Arg Gln Ile Ala  
 370 375 380  
 Glu Val Val Glu Ser Thr Arg Arg Ile Leu Met Ser Ala  
 385 390 395

<210> 8  
 <211> 433  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 8  
 Met Leu Asp Arg Asp Gln Val Pro Asp Gly Pro Glu Val Arg Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Thr Pro Gln Thr Leu His Ser His Ile Leu Met Ser Asn Gly Ala Arg  
 20 25 30  
 Thr Ile Asp Ser Leu Val Pro Gly Ser Leu His Arg Leu Ala Ala  
 35 40 45  
 Gly Ala His Arg Thr Glu Val Pro Ser Gly Leu Val Ser Cys Ser Arg  
 50 55 60  
 Gln Gly Trp Ala Arg Arg Met Pro Gly Ala Gln Phe Met Val Thr Cys  
 65 70 75 80  
 Gly Arg Pro Leu Leu Asp Trp Thr Leu Arg Arg Leu Val Leu Glu Asp  
 85 90 95  
 Asp Arg Ile Thr Leu Arg Ser Gly Val Asp Val Gln Gly Leu Asp Gly  
 100 105 110  
 Asp Ala Thr Arg Val Thr Gly Val Gln Ala Gln Asp Arg Ala Ser Gly  
 115 120 125  
 Glu Ser Leu Arg Leu Asp Ala Asp Phe Val Val Asp Ala Thr Gly Arg  
 130 135 140  
 Gly Ser Gly Ala Asn Thr Trp Leu Gln Ala Leu Gly Leu Pro Ala Val  
 145 150 155 160  
 Arg Glu Val Lys Ile Asp Ile Gly Leu Ser Tyr Ala Thr Arg Arg Tyr  
 165 170 175  
 Arg Ala Pro Ala Gly Ala Glu Ser Gly Phe Pro Ile Val Asn Val Leu  
 180 185 190  
 Pro Asp Pro Glu Asp Asp Gln Pro Gly Gln Gly Ala Val Leu Leu Pro  
 195 200 205  
 Ile Glu Asp Gly Gln Trp Ile Val Thr Leu Thr Gly Thr Arg Gly Cys  
 210 215 220  
 Glu Pro Pro Arg Asp Pro Glu Gly Phe Val Ala Phe Ala Arg Arg Leu  
 225 230 235 240  
 Arg His Ser Val Ile Gly Asp Leu Ile Ala Asn Ala Glu Pro Ile Gly  
 245 250 255  
 Pro Ile His Ser Ser Arg Thr Thr Val Asn Arg Arg Arg Tyr Tyr Glu  
 260 265 270  
 Glu Leu Ala Asp Trp Pro Lys Gly Phe Val Val Leu Gly Asp Ala Ala  
 275 280 285  
 Ala Ala Leu Asn Pro Val Tyr Gly His Gly Met Ser Val Ala Ala Met  
 290 295 300  
 Ser Ala Ser Ala Leu Arg Asp Val Leu Arg Ser Asp Gly Leu Val Ala  
 305 310 315 320  
 Gly Thr Ser Arg Ala Thr Gln Ala Ala Val Ala Gly Ala Val Asn Asn

Ala Trp Ala Met 325 Thr Gly Gln Asp 330 Phe Tyr Pro Asn 335 Val Ser  
 Gly Arg Arg 340 Pro Gly Leu Ala Ala 345 Arg Met Gln Arg Arg 350 Tyr Val Asn  
 Arg Val Thr Lys Thr Ala Ala 360 Asp Arg Pro Arg Val Ala Ala Val  
 Ser Asp Thr Phe Thr Leu Ser Ala Pro Leu Thr Arg Leu Met Thr Pro  
 385 Arg Ile Val Phe Glu Thr Leu Leu Gly Pro Thr Arg Pro Pro Leu Thr  
 Gly Pro Pro Leu 405 Ser Arg Glu Arg 410 Ser Ile Val Gly Ser Pro  
 420 425 430  
 Gln

<210> 9  
 <211> 902  
 <212> PRT  
 <213> Streptomyces sp.

<400> 9  
 Met His Leu Phe Gly Arg Asp Ser Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Val Glu Cys Glu Ile Gly Lys Ala Val Thr Val Val Leu Glu Gly  
 20 25 30  
 Gly Ala Tyr Cys Gly Lys Ser Glu Leu Val Asn Phe Gly Glu His  
 35 40 45  
 Val Lys Ala Ser Gly Ala Val Val Asn Ala Arg Asp Leu Gly Phe  
 50 55 60  
 Asp Asn Val Pro Arg Met Ser Ser Met Ser Ser Ala Gln Thr Ala Glu  
 65 70 75 80  
 Phe Val Glu Phe Cys Gly Arg Leu Glu Ala Leu Ala Asp Arg Ser Pro  
 85 90 95  
 Val Val Val Cys Leu Asp Asp Leu Gln Asp Leu Asp Ser Leu Ser Trp  
 100 105 110  
 Arg Trp Leu Leu Glu Ala Thr Arg Ala Arg Leu Arg Ser Ser Arg Leu  
 115 120 125  
 Met Leu Ile Val Val Gln Ala Leu Arg Thr Ser Leu Gly Pro Glu Phe  
 130 135 140  
 His Cys Glu Leu Leu Arg Gln Pro Asn Leu His Arg Ile Ala Leu Arg  
 145 150 155 160  
 Pro Met Thr Arg Asp His Val Val Asp Leu Val Gly Ala Leu Glu Gly  
 165 170 175  
 Arg Pro Ala Glu Asp Thr Phe Leu Asp Asp Val Phe Arg Leu Ser Gly  
 180 185 190  
 Gly Asn Pro Leu Leu Val Arg Ala Leu Leu Glu Glu His Arg Val Arg  
 195 200 205  
 Asn Ala Ala Gly Gln Thr Ala Pro Trp Pro Ala Ala Asp Gly Leu Phe  
 210 215 220  
 Ala Gln Ala Ala Val Asn Cys Val Gln Gly Asn Asp Pro Ala Val Val  
 225 230 235 240  
 Ser Leu Ala Thr Gly Ile Ala Val Leu Gly Glu Asp Ser Arg Pro Glu  
 245 250 255  
 Leu Leu Glu Glu Leu Leu Gly Leu Asn Ala Ala Glu Ile Ala Arg Gly  
 260 265 270  
 Ile Leu Ala Leu Ala Ser Ala Gly Leu Val Asp Gly Tyr Arg Phe Gln  
 275 280 285  
 His Pro Leu Val Glu Arg Ala Thr Leu Asn Ile Ile Gly Pro Lys Gln  
 290 295 300  
 Arg Ala Glu Leu Arg His Arg Ala Ala Glu Leu Leu Ser Arg His Gly

305 Val Gly Ser Arg Thr 310 Ile Ala Arg His 315 Leu Leu Glu Ala Gly Ser 320  
 Thr Glu Pro Trp 325 His Val Gly Ala Leu Arg His Ala Ala Glu Glu Ala  
 Leu Asp Ser 340 Asp Asp Ala Glu Gln Ala Gly Ala Tyr Leu Glu Leu Ala  
 His Asp 355 Ala Ser Thr Asp Ser Trp Glu Arg Gly His 360 Ile Arg Leu Lys  
 Arg Ala Leu Val Arg Trp Arg Val Asp Pro Cys Ser Val Glu Arg His  
 385 His Leu Asp Gly Tyr 390 Cys Gly Glu Arg Ala Pro Gly Pro Glu Leu Cys  
 Pro Val Asp Ala Val Leu Leu Ile Gln Leu Leu Val Ser Leu Gly Arg  
 Val Glu Glu 420 Ala Gly Glu Leu Leu Arg Glu Val Arg Pro Thr Leu Arg  
 Gly Leu Arg Ser Thr Thr Asp 440 Leu Thr Val Val Gly Asn Thr Trp Leu  
 Trp Phe Phe Pro Pro Met Thr Gly Met Pro Ala Ala Trp Cys Ala Gly  
 465 Ser Arg Ala Leu Ala Asp Gly Leu Ser Gly Lys Asp Cys Ala Asp Gly  
 Thr Ser Arg Ser 485 Asp Ala Leu Gly Ala Leu Ala Thr Trp Ile Lys Glu  
 Leu Gly Arg Lys Pro Gly Asp Ile Gln Asp Ser Glu Lys Leu Leu Arg  
 Thr Thr Pro Leu Ser Asp Met Thr Leu Ser Leu Ile Leu Thr Glu Leu  
 Asn Ser Leu Thr Arg Val Gly Arg Leu Asp Leu Ala Ala Thr Trp Cys  
 545 Asp Val Phe Leu Lys 550 Asn Ala Thr Val Arg Gly Ile Pro Gly Trp Gln  
 Arg Leu Phe Ala Val Arg Ala Asp 570 Ile Ala Leu Arg Gln Gly Lys  
 Leu Thr Glu Ala Glu Thr Phe Ala Trp Met Ser Leu Asp Gly Leu Ala  
 Glu Pro Ser Ser Thr Trp Leu His Gly Gly Pro Leu Thr Val Leu Met  
 Thr Val Tyr Thr Glu Met Gly Arg Tyr Lys Asp Val Ala His Leu Leu  
 625 Asp Arg Pro Val Pro Glu Ala Leu Phe Arg Ser Val Tyr Gly Leu Pro  
 Tyr Leu Arg Ala Arg Gly His Tyr Ala Leu Ala Val Asn Arg Pro His  
 Leu Ala Leu Ser Asp Phe Leu Ser Ile Gly Arg Leu Ala Glu Arg Trp  
 Gly Leu Ala Pro Ser Ala Glu Leu Pro Trp Gln Val Asp Ser Ala His  
 Ala Trp Leu Arg Leu Asn Asp Arg Glu Gln Ala Glu Arg Met Leu Ala  
 705 Glu Tyr Asp Ser Ala Thr Ala Gly Ile Gly Ala Ala Thr Asp Gly Ala  
 Val Leu Arg Val Arg Ala Met Phe Ala Glu Pro Gly Glu Arg Thr Arg  
 Leu Leu Ile Gln Ala Ala Glu Arg Leu Gln Glu Thr Gly Asp Arg Leu  
 Gln Leu Ala Lys Val Leu Ala Asp Leu Ala Ser Thr Tyr Glu Glu Leu  
 Gly Val Gly Arg Arg Ala Asp Ala Ile Arg His Met Ala Arg Gln Ile  
 785 790 795 800

Ala	Gly	Asp	Cys	Ser	Ala	Glu	Val	Pro	Ser	Glu	Pro	Ile	Gly	Ser	Ser	
				805					810					815		
His	Arg	Pro	Ser	Pro	Glu	Gly	Gly	Met	Ser	Ser	Ala	Leu	Glu	Phe	Arg	
			820					825					830			
Gly	Ala	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Arg	Arg	Val	Ala	
		835					840					845				
Ala	Leu	Ala	Ala	Lys	Gly	Leu	Thr	Asn	Arg	Glu	Ile	Ser	Ala	Lys	Leu	
	850					855					860					
Phe	Ile	Thr	Met	Ser	Thr	Val	Glu	Gln	His	Leu	Thr	Arg	Val	Tyr	Arg	
	865				870				875					880		
Lys	Leu	Asp	Ile	Thr	Arg	Arg	Glu	Glu	Leu	Pro	Leu	Glu	Leu	Gln	Leu	
			885						890					895		
Ala	Leu	Pro	Gln	Thr	Ala											
			900													

<210> 10  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> STRANDNESS : single

<220>  
 <223> TOPOLOGY : linear

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence : KS-3F Primer

<400> 10  
 gaccgcgct gggacgtga ggg 23

<210> 11  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> STRANDNESS : single

<220>  
 <223> TOPOLOGY : linear

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence : KS-4R Primer

<400> 11  
 gtgcccgatg ttgacttca acga 24

<210> 12  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> STRANDNESS : single

<220>

<223> TOPOLOGY : linear

<220>

<223> Description of Artificial Sequence : CB-1F Primer

<400> 12

atgacagctt tgaatctgat ggaatccc

27

<210> 13

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> STRANDNESS : single

<220>

<223> TOPOLOGY : linear

<220>

<223> Description of Artificial Sequence : CB-2R Primer

<400> 13

tcagagacgg accggcagac tcttcagacg

30

<210> 14

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> STRANDNESS : single

<220>

<223> TOPOLOGY : linear

<220>

<223> Description of Artificial Sequence : PKC-1F Primer

<400> 14

gtgcgccgta cccagcaggg aagcacc

27

<210> 15

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> STRANDNESS : single

<220>

<223> TOPOLOGY : linear

<220>

<223> Description of Artificial Sequence : PKC-2R Primer

<400> 15

tcacgcgctc tccgcccgc cctgcc

27

<210> 16  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : PDL58-1F Primer

<400> 16  
gccccgcata tggatctgga aacccaactt ctc 33

<210> 17  
<211> 31  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : PDL58-2R Primer

<400> 17  
gcactagtcg gccgcgctcg acgaggaggt g 31

<210> 18  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-L-Bgl2F Primer

<400> 18  
gggagatcta gagcccggtt acctctacga gta 33

<210> 19  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-L-Hind3R Primer

<400> 19  
gggaagcttg cgaatgagctg tgccagatag 30

<210> 20  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-R-Hind3F Primer

<400> 20  
gggaagcttg aactggcgcg acagtgtctt 30

<210> 21  
<211> 34  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> STRANDNESS : single

<220>  
<223> TOPOLOGY : linear

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-R-Bgl2R Primer

<400> 21  
gggagatctg cagcggatcg tcttcgagac cctt 34

<210> 22  
<211> 28  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldC-L-Hind3R Primer

<400> 22  
gggaagcttc cagtctcgtg ctcaccaa 28



<210> 23  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldC-R-Hind3F Primer

<400> 30  
gggaagctta ggcccgcttg agaagctgtt 30

<210> 24  
<211> 34  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldC-R-Bgl2R Primer

<400> 34  
ggagatctg cagcctcatc ctcaccgagc tgaa 34

<210> 25  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-L-Bgl2F Primer

<400> 33  
gggagatcta gacctgtcca tggatctgga aac 33

<210> 26  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-L-Hind3R Primer

<400> 30  
gggaagcttc ggatcgtctt cgagaccctt 30

<210> 27  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-R-Hind3F Primer

<400> 30  
gggaagcttg tgggtgccc tttctgactt 30

<210> 28

<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-R-Bgl2R Primer

<400> 33  
gggagatctg caggaggagc tgctcgggct gaa 33

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013541

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/WPI (DIALOG), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq, PubMed, JSTPlus (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/060890 A1 (Mercian Corp. et al.), 08 August, 2002 (08.08.02), Full text & EP 1380579 A1 & JP 2002-561040 A	1-22
A	WO 2004/011661 A1 (Mercian Corp. et al.), 05 February, 2004 (05.02.04), Full text (Family: none)	1-22
A	WO 93/13663 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 22 July, 1993 (22.07.93), Full text & EP 626806 A1 & US 5824513 A & US 6004787 A	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 August, 2005 (10.08.05)Date of mailing of the international search report  
23 August, 2005 (23.08.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013541

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Xue Y. et al., A gene cluster for macrolide antibiotic biosynthesis in <i>Streptomyces venezuelae</i> : architecture of metabolic diversity. <i>Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.</i> , 1998, 95(21), p.12111-6	1-22
A	Donadio S. et al., An erythromycin analog produced by reprogramming of polyketide synthesis. <i>Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.</i> , 1993, 90(15), p.7119-23	1-22
A	Hopwood D.A. et al., Molecular genetics of polyketides and its comparison to fatty acid biosynthesis. <i>Annu.Rev.Genet.</i> , 1990, 24, pages 37 to 66	1-22
A	Katz L. et al., Polyketide synthesis: prospects for hybrid antibiotics. <i>Annu. Rev.Microbiol.</i> , 1993, 47, pages 875 to 912	1-22

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS/WPI (DIALOG), GenBank/EMBL/DBJ/Geneseq, SwissProt/PIR/Geneseq, PubMed, JSTPlus (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/060890 A1 (メルシヤン株式会社, 他 1 名) 2002.08.08 全文 & EP 1380579 A1 & JP 2002-561040 A	1-22
A	WO 2004/011661 A1 (メルシヤン株式会社, 他 1 名) 2004.02.05 全文 (ファミリーなし)	1-22
A	WO 93/13663 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 1993.07.22 全文 & EP 626806 A1 & US 5824513 A & US 6004787 A	1-22

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.08.2005

国際調査報告の発送日

23.8.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

波邊 潤也

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

4B

3131

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Xue Y. et al., A gene cluster for macrolide antibiotic biosynthesis in <i>Streptomyces venezuelae</i> : architecture of metabolic diversity. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1998, 95 (21), p. 12111-6	1-22
A	Donadio S. et al., An erythromycin analog produced by reprogramming of polyketide synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1993, 90 (15), p. 7119-23	1-22
A	Hopwood D. A. et al., Molecular genetics of polyketides and its comparison to fatty acid biosynthesis. Annu. Rev. Genet., 1990, 24, p. 37-66	1-22
A	Katz L. et al., Polyketide synthesis: prospects for hybrid antibiotics. Annu. Rev. Microbiol., 1993, 47, p. 875-912	1-22